

EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS EN MONOTERAPIA Y COMBINACIÓN

Marco Antonio Paz Bermejo

Per citar o enllaçar aquest document:
Para citar o enlazar este documento:
Use this url to cite or link to this publication:
<http://hdl.handle.net/10803/675156>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESIS DOCTORAL

EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS EN MONOTERAPIA Y COMBINACIÓN



Marco Antonio Paz Bermejo

Año 2022

TESIS DOCTORAL

EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS EN MONOTERAPIA Y COMBINACIÓN



Marco Antonio Paz Bermejo

Programa de doctorado Biología Molecular, Biomedicina y Salud

Dirigida por:

Dr. Gabriel Coll

Dr. Marc Sáez

Tutora: Dolors Juvinyà Canal

Año 2022

Memoria presentada para optar al título de doctor por la

Universitat de Girona



El Prof. Dr. **Marc Saez Zafra** de la Universitat de Girona i membre del Grup de Recerca en Estadística, Econometria i Salut (GRECS) i el Dr. **Gabriel Coll de Tuero**, de l'Institut d'investigació en Atenció Primària (IdiAP)

CERTIFIQUEN:

Que el treball titulat "Eficacia de los fármacos antihipertensivos en monoteràpia y combinació", que presenta Marco Antonio Paz Bermejo per a l'obtenció del títol de doctor, ha estat realitzat sota la seva direcció, reflectint fidelment el treball desenvolupat pel doctorand, i que compleix tots els requisits, inclosos els ètics, per a ser presentada com a monografia. En particular, s'ha elaborat seguint el codi de bones pràctiques de l'Escola de Doctorat i no conté elements plagiats.

I, perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signem aquest document.

Prof. Dr. Marc Saez Zafra

Dr. Gabriel Coll de Tuero

Girona, febrer de 2022

AGRADECIMIENTOS

A mi querida esposa, Sonia y a mis hijos, que son mi motivo y mi ayuda para seguir adelante.

A mis tutores, el Dr. Gabriel Coll de Tuero y Marc Saez por su desinteresada colaboración y su constante apoyo.

A todos los que colaboraron en el desarrollo del proyecto y cuyo trabajo ha sido imprescindible para culminarlo, en especial Juanjo Rodríguez Arias y Marc García Pinto.

A las personas que forman parte de mi vida pero que ya no están entre nosotros y que, desde el cielo, me ayudan a intentar ser cada día un poco mejor.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS | 7 |
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | 8 |
| ÍNDICE DE TABLAS | 9 |
| ÍNDICE DE ANEXOS | 10 |
| RESUMEN..... | 11 |
| Justificación | 11 |
| Objetivos | 11 |
| Fuentes de datos | 11 |
| Criterios de elegibilidad del estudio..... | 11 |
| Métodos de evaluación y síntesis del estudio | 11 |
| Resultado(s) principal(es) y medida(s) | 11 |
| Resultados | 11 |
| Limitaciones | 12 |
| Conclusiones y repercusión..... | 12 |
| Palabras clave..... | 12 |
| RESUM | 13 |
| Justificació | 13 |
| Objectius | 13 |
| Fonts de dades | 13 |
| Criteris d'elegibilitat de l'estudi | 13 |
| Mètodes d'avaluació i síntesi de l'estudi | 13 |
| Resultat (s) principal (és) i mesura (s)..... | 13 |
| Resultats..... | 13 |
| Limitacions | 14 |
| Conclusions i repercussió | 14 |
| Paraules clau | 14 |
| ABSTRACT | 15 |
| Background | 15 |
| Objectives..... | 15 |
| Data sources..... | 15 |

| | |
|--|-----------|
| Study eligibility criteria..... | 15 |
| Study appraisal and synthesis methods..... | 15 |
| Main Outcome(s) and Measure(s) | 15 |
| Results | 15 |
| Limitations..... | 16 |
| Conclusions and implications..... | 16 |
| Keywords..... | 16 |
| INTRODUCCIÓN | 17 |
| Hipótesis y objetivos..... | 31 |
| Hipótesis..... | 31 |
| Objetivo principal..... | 31 |
| Objetivo secundario | 31 |
| Métodos | 31 |
| 1. Fuentes de datos y búsquedas | 31 |
| 2. Selección de los estudios..... | 32 |
| 3. Extracción de datos y evaluación de calidad..... | 32 |
| 4. Análisis de los datos | 33 |
| 5. Conversión de dosis medias a dosis comerciales..... | 34 |
| 6. Consideraciones éticas..... | 36 |
| Resultados | 37 |
| DISCUSIÓN: | 50 |
| CONCLUSIONES: | 55 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 56 |
| ANEXOS..... | 63 |
| ANEXO 1. Sintaxis utilizada en la búsqueda bibliográfica del estudio ATOM | 63 |
| ANEXO 2. Prueba de Egger. Sesgo de publicación | 64 |
| ANEXO 3. Intervalos en la reducción en la PA sistólica de los distintos fármacos y combinaciones. | 67 |
| ANEXO 4. Transformación de dosis medias, según el estudio ATOM, en dosis comerciales. Monoterapia. | 71 |
| ANEXO 5. Transformación de dosis medias, según el estudio ATOM, en dosis comerciales. Combinaciones..... | 72 |
| ANEXO 6. Estudios incluidos | 76 |
| ANEXO 7. Estudios excluidos..... | 142 |
| ANEXO 8. Características de los pacientes incluidos en todos los estudios; N= 94.305 | 189 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

| | |
|------|--|
| ARAI | Antagonistas de los receptores de la angiotensina II |
| AVC | Accidente vascular cerebral |
| CA | Calcioantagonistas |
| DE | Desviación estándar |
| HCTZ | Hidroclorotiazida |
| HTA | Hipertensión arterial |
| IAM | Infarto agudo de miocardio |
| IC | Intervalo de confianza |
| IECA | Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina |
| IMC | Índice de masa corporal |
| MAPA | Monitorización ambulatoria de la presión arterial |
| OR | Odds ratio |
| PA | Presión arterial |
| PAD | Presión arterial diastólica |
| PAS | Presión arterial sistólica |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Diagrama de flujos en la selección de los artículos..... | 37 |
| Figura 2. Reducción de la PA en mmHg por familias en monoterapia..... | 39 |
| Figura 3. Reducción de la PA con fármacos específicos en monoterapia..... | 40 |
| Figura 4. Reducción de la PA con fármacos específicos en monoterapia..... | 41 |
| Figura 5. Reducción de la PA con fármacos específicos en monoterapia..... | 41 |
| Figura 6. Efecto de las diferentes combinaciones sobre la PA..... | 43 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Efecto de los distintos fármacos y combinaciones sobre la PA sistólica..... | 44 |
| Tabla 2. Efecto de los distintos fármacos y combinaciones sobre la PA diastólica..... | 45 |
| Tabla 3. Ejemplo práctico del manejo de las tablas. Paciente con PA sistólica basal de 161 mmHg y PA sistólica objetivo de 130 mmHg..... | 47 |
| Tabla 4. Características de los pacientes con una reducción de la presión arterial superior a la media de reducción de la presión arterial sistólica y diastólica: Análisis multivariante [OR (95% IC)]..... | 50 |

ÍNDICE DE ANEXOS

| | |
|---|-----|
| Anexo 1. Sintaxis utilizada en la búsqueda bibliográfica..... | 64 |
| Anexo 2. Prueba de Egger. Sesgo de publicación..... | 65 |
| Anexo 3. Intervalos en la reducción de la PA sistólica de los distintos fármacos y combinaciones..... | 68 |
| Anexo 4. Transformación de dosis medias en dosis comerciales. Monoterapia..... | 72 |
| Anexo 5. Transformación de dosis medias en dosis comerciales. Combinaciones..... | 73 |
| Anexo 6. Estudios incluidos..... | 77 |
| Anexo 7. Estudios excluidos..... | 143 |
| Anexo 8. Características de los pacientes incluidos en todos los estudios. | 190 |

RESUMEN

Justificación. No se conoce bien la eficacia relativa de las combinaciones / fármacos antihipertensivos. La identificación de los más eficaces y las características de los pacientes asociadas a la mejor respuesta a los fármacos mejorará el manejo de estos pacientes.

Objetivos. Evaluar la reducción de la presión arterial atribuible a los fármacos antihipertensivos, tanto en monoterapia como en combinación, e identificar las características asociadas a la disminución de la presión arterial.

Determinando esos datos, elaborar tablas prácticas que faciliten la elección del fármaco antihipertensivo, en función de las cifras de presión arterial (PA) basales y las del objetivo a alcanzar.

Fuentes de datos. Pubmed, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados desde el inicio hasta julio de 2012 y artículos seleccionados.

Criterios de elegibilidad del estudio. Ensayos clínicos aleatorios, doble ciego con población de estudio ≥ 50 o ≥ 25 si el estudio fue cruzado, seguimiento de al menos 8 semanas y datos requeridos disponibles.

Métodos de evaluación y síntesis del estudio. Los datos del estudio se extrajeron de forma independiente por múltiples observadores y se introdujeron en una base de datos electrónica. Las incongruencias se resolvieron mediante discusión y revisión de los artículos originales. El metanálisis se realizó utilizando un método bayesiano.

Resultado(s) principal(es) y medida(s). Disminución media de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) lograda por cada fármaco o combinación.

Posteriormente, se realizó un segundo análisis en base a los resultados del estudio inicial. Para convertir las dosis medias de los diferentes fármacos y combinaciones en dosis comercializadas se aplicaron las conclusiones del estudio de Law et al.

Resultados. 208 ensayos que incluyeron 94.305 pacientes. En monoterapia, la mayoría de los fármacos lograron disminuciones de la PAS de 10 a 15 mmHg y de la PAD de 8 a

10 mmHg. Olmesartán / amlodipino, olmesartán / hidroclorotiazida, felodipino / metoprolol y valsartán / hidroclorotiazida fueron las combinaciones que produjeron las mayores reducciones medias de PAS (> 20 mmHg). El sexo femenino y el Índice de masa corporal (IMC) > 25 kg / m² se asociaron con reducciones más pronunciadas de PAS y PAD, mientras que la etnia afroamericana se asoció con reducciones de presión arterial menores que la mediana. Los resultados se ajustaron por duración del estudio, enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus.

A partir de los resultados se elaboraron dos tablas, una para la PA sistólica y otra para la PA diastólica, donde se clasifican las dosis de los diferentes fármacos y combinaciones según el descenso de PA que se puede esperar de ellos. Para favorecer el uso de las tablas en la práctica clínica, los diferentes fármacos se han agrupado en intervalos de 10 milímetros de mercurio (mmHg) para la disminución de la PA sistólica y de 5 mmHg para la PA diastólica.

Limitaciones. Los datos correspondieron a los obtenidos en cada uno de los ensayos incluidos y, por tanto, no se tuvo acceso a los datos individuales de cada paciente; el análisis de las combinaciones se limitó a las más recientes.

Conclusiones y repercusión. Ciertas combinaciones de medicamentos logran reducciones de la presión arterial entre 20-25 / 10-15 mmHg. El género, la etnia y la obesidad están asociados con la respuesta antihipertensiva. Esta información puede contribuir a una mejor selección del fármaco antihipertensivo, dependiendo de la magnitud de la elevación de la presión arterial previa al tratamiento. Deberían revisarse las guías.

Palabras clave. Hipertensión; Fármacos antihipertensivos; Revisión sistemática; Meta-análisis, Tratamiento de la hipertensión; Tablas para selección del fármaco antihipertensivo.

RESUM

Justificació. No es coneix bé l'eficàcia relativa de les combinacions / fàrmacs antihipertensius. La identificació dels més eficaços i les característiques dels pacients associades a la millor resposta als fàrmacs millorarà el maneig d'aquests pacients.

Objectius. Avaluar la reducció de la pressió arterial atribuïble als fàrmacs antihipertensius tant en monoteràpia com en combinació i identificar les característiques associades a la disminució de la pressió arterial.

Determinant aquestes dades, elaborar taules pràctiques que facilitin l'elecció del fàrmac antihipertensiu, segons les xifres de pressió arterial (PA) basals i les de l'objectiu a assolir.

Fonts de dades. Pubmed, Registre Cochrane Central d'Assaigs Controlats des de l'inici fins a juliol de 2012 i articles seleccionats.

Criteris d'elegibilitat de l'estudi. Assaigs clínics aleatoris, doble cec amb població d'estudi ≥ 50 o ≥ 25 si l'estudi va ser creuat, seguiment de al menys 8 setmanes i dades requerides disponibles.

Mètodes d'avaluació i síntesi de l'estudi. Les dades de l'estudi es van extreure de forma independent per múltiples observadors i es van introduir en una base de dades electrònica. Les incongruències es van resoldre mitjançant discussió i revisió dels articles originals. La metanàlisi es va realitzar utilitzant un mètode bayesià.

Resultat (s) principal (és) i mesura (s). Disminució mitjana de la pressió arterial sistòlica (PAS) i diastòlica (PAD) assolida per cada fàrmac o combinació.

Posteriorment, es va realitzar una segona anàlisi en base als resultats de l'estudi ATOM. Per convertir les dosis mitjanes dels diferents fàrmacs i combinacions en dosis comercialitzades es varen aplicar les conclusions de l'estudi de Law et al.

Resultats. 208 assajos que van incloure 94.305 pacients. En monoteràpia, la majoria dels fàrmacs van aconseguir disminucions de la PAS de 10 a 15 mmHg i de la PAD de 8 a 10 mmHg. Olmesartan / amlodipino, olmesartan / hidroclorotiazida, felodipino /

metoprolol i valsartan / hidroclorotiazida van ser les combinacions que van produir les majors reduccions mitjanes de PAS (> 20 mmHg). El sexe femení i l'Index de masa corporal (IMC) > 25 kg / m² es van associar amb reduccions més pronunciades de PAS i PAD, mentre que l'ètnia afroamericana es va associar amb reduccions de pressió arterial menors que la mitjana. Els resultats es van ajustar per durada de l'estudi, malaltia cardiovascular i diabetis mellitus.

A partir dels resultats es van elaborar dues taules, una per a la PA sistòlica i una altra per a la PA diastòlica, on es classifiquen les dosis dels diferents fàrmacs i combinacions segons el descens de PA que es pot esperar d'ells. Per afavorir l'ús de les taules en la pràctica clínica, els diferents fàrmacs s'han agrupat en intervals de 10 mil·límetres de mercuri (mmHg) per a la disminució de la PA sistòlica i de 5 mmHg per a la PA diastòlica.

Limitacions. Les dades van correspondre als obtinguts en cada un dels assajos inclosos i, per tant, no es va tenir accés a les dades individuals de cada pacient; l'anàlisi de les combinacions es va limitar a les més recents.

Conclusions i repercussió. Certes combinacions de medicaments aconseguixen reduccions de la pressió arterial entre 20-25 / 10-15 mmHg. El gènere, l'ètnia i l'obesitat estan associats amb la resposta antihipertensiva. Aquesta informació pot contribuir a una millor selecció de el fàrmac antihipertensiu, depenent de la magnitud de l'elevació de la pressió arterial prèvia a l'tractament. S'haurien de revisar les guies.

Paraules clau: Hipertensió; Fàrmacs antihipertensius; Revisió sistemàtica; Meta-anàlisi, Tractament de la hipertensió; Taules per a selecció del fàrmac antihipertensiu.

ABSTRACT

Background. The relative efficacy of antihypertensive drugs/combinations is not well known; Identifying the most effective ones, and the patients' characteristics associated to best performance of the drugs will improve the management of these patients.

Objectives. To assess the blood pressure reduction attributed to antihypertensive drugs, both as monotherapy and in combination, and identify characteristics associated to blood pressure decrease.

Determining these data, develop practical tables that facilitate the choice of antihypertensive drug, based on the basal blood pressure (BP) and those of the objective to be achieved.

Data sources. Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials from inception through July 2012 and selected papers.

Study eligibility criteria. Double blind randomized clinical trials with study population ≥ 50 or ≥ 25 if the study was a crossover, follow-up of at least 8 weeks, and available required data.

Study appraisal and synthesis methods. Study data were independently extracted by multiple observers and introduced in an electronic database. Inconsistencies were resolved by discussion and referral back to the original articles. Meta-analysis was performed using a Bayesian framework.

Main Outcome(s) and Measure(s): Mean decrease in systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) achieved by each drug or combination.

Later, a second analysis was performed based on the results of the ATOM study. To convert the mean doses of the different drugs and combinations in commercialized doses, the conclusions of the study by Law et al have been applied.

Results. 208 trials including 94,305 patients were identified. In monotherapy, most drugs achieved 10–15 mmHg SBP and 8-10 mmHg DBP decreases. Olmesartan/amlodipine, olmesartan/hydrochlorothiazide, felodipine/metoprolol and valsartan/hydrochloro-thiazide were the combinations leading to the greatest mean SBP reductions (> 20 mmHg). Female gender and Body mass index (BMI) $> 25 \text{Kg/m}^2$ were associated to more pronounced SBP and DBP reductions, while Afro-American ethnicity

was associated to blood pressure reductions smaller than the median. Results were adjusted by study duration, cardiovascular disease and diabetes mellitus.

Based on the results, two tables were drawn, one for systolic BP and the other for diastolic BP, where the doses of the different drugs and combinations are classified according to the BP decrease that can be expected from them. In order to favor the use of the tables in clinical practice, the different drugs have been grouped in intervals of 10 millimeters of mercury (mmHg) for the decrease of the systolic BP and of 5 mmHg for the diastolic BP.

Limitations. Data corresponded to those obtained in every one of the included trial and, therefore, we did not have access to the individual data of each patient; the analysis of the combinations was limited to the most recent ones.

Conclusions and implications. Certain drug combinations achieve blood pressure reductions between 20-25/10-15mmHg. Gender, ethnicity and obesity are associated to antihypertensive response. This information can contribute to better selection of the antihypertensive drug, depending on the magnitude of pre-treatment blood pressure elevation. Guidelines should be revised.

Keywords: Hypertension; Antihypertensive agent; Systemic review; Meta-analysis, hypertension treatment, tables to select antihypertensive.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes, y determina un gran número de accidentes cardio y cerebrovasculares, con una elevada morbimortalidad. Según las evidencias disponibles, su control se halla lejos de ser óptimo y constituye en la actualidad el factor de riesgo modificable que más influye en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y que determina una mayor mortalidad global en Europa (1-4). Se estima que la HTA causa aproximadamente 7,6 millones de muertes anuales a nivel mundial (2), lo que supone el 13,5% del total de defunciones.

Así, por ejemplo, en el estudio EURIKA (1), realizado en 12 países europeos, en el que se analizaron 7.641 pacientes sin enfermedad cardiovascular, con edad \geq 50 años y al menos 1 factor mayor de riesgo cardiovascular, se objetivó que aunque un 94,2% de los pacientes hipertensos se hallaban bajo tratamiento farmacológico, sólo en un 38,8% de los casos se hallaban bien controlados, siendo la HTA el factor de riesgo peor controlado en comparación con la diabetes o la dislipemia.

El estudio PURE (2), por su parte, incluyó a 153.996 pacientes con HTA. De ellos sólo el 46,5% estaban correctamente diagnosticados de HTA y, en los pacientes tratados, el 32,5% habían adquirido un correcto control de sus cifras de presión arterial (PA). En base a los resultados, los autores enfatizan acerca de la necesidad de lograr un mejor diagnóstico y control de la HTA.

Otro estudio que merece remarcar es el de Falaschetti y cols (3). Realizado en Inglaterra, su objetivo fue determinar los cambios acaecidos en el control de la PA entre 1994 y 2011. Aunque los autores detectan una clara mejoría del control de las cifras de PA durante ese periodo, concluyen que sólo un 37% de los adultos con ese diagnóstico alcanzan las cifras objetivo.

En otro país europeo como Italia, el estudio de Tocci y cols (4) analizó el grado de control de la PA en los estudios observacionales publicados, entre 2005 y 2011. Aunque los autores detectan una ligera mejoría en la evolución del control de la HTA en ese periodo, sólo un 57,5% estaban tratados y un 37% se hallaban bien controlados.

En base a la evolución global en el control de la HTA, diversos estudios estiman que será el principal factor de riesgo cardiovascular que más años restará a la población en el 2040 (5). Por todo ello, su adecuada prevención y su tratamiento, una vez establecido su diagnóstico, son de crucial importancia para reducir la morbimortalidad derivada de esta patología (6-15).

Contamos con numerosas evidencias que demuestran el beneficio de reducir las cifras de PA en distintos contextos clínicos. Así por ejemplo, en el estudio reportado por Emdin y cols (6), se realiza un meta-análisis de los ensayos realizados en pacientes diabéticos con HTA, en los que el objetivo fuera reducir las cifras de PA. El meta-análisis mostró tras el análisis de 100.354 pacientes, que cada 10 mmHg de descenso de la PA sistólica se asoció con una significativa disminución de la mortalidad, los eventos cardiovasculares, enfermedad coronaria, ictus, albuminuria y retinopatía. Asimismo, al comparar a los pacientes con cifras de PA sistólica mayores o menores a 140 mmHg, se apreció que los pacientes con una PA sistólica < 140 mmHg presentaron una menor incidencia de ictus, insuficiencia renal y retinopatía.

Otro meta-análisis publicado por Ettehad y cols (7) que incluyó 613.815 pacientes, evidenció que cada 10 mmHg de reducción de PA sistólica conllevaba una significativa disminución de eventos cardiovasculares mayores, enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca, con una reducción del 13% de la mortalidad global. Los beneficios fueron independientes del nivel de PA basal. En este estudio, los betabloqueantes fueron inferiores a los demás fármacos en la prevención de eventos cardiovasculares, accidente vascular cerebral (AVC) e insuficiencia renal. Los calcioantagonistas, por su parte, fueron superiores en la prevención del AVC, pero inferiores a los diuréticos en la prevención de la insuficiencia cardiaca.

El estudio de Forouzanfar y cols (8) analizó 844 estudios de 154 países, publicados entre 1980 y 2015. En esta revisión se aprecia un aumento durante el periodo estudiado en la prevalencia de HTA y, en consecuencia, un aumento de la morbimortalidad asociada. El incremento de la prevalencia de la HTA ha sido ratificado por otras publicaciones. Así la del NCD Risk Factor Collaboration en Lancet (10), tras el análisis de 1479 estudios, mostró que el número de adultos con una PA elevada se incrementó de 594 millones en 1975 a 1,13 billones en 2015, con diferencias significativas entre los países de distintas áreas geográficas.

Otro interesante meta-análisis fue el publicado por Lewington y cols (9). En él se analizaron 61 estudios prospectivos observacionales que analizaron PA y mortalidad en personas sin enfermedad cardiovascular previa. El estudio mostró que en edades entre 40 y 69 años, cada 20 mmHg de aumento de PA sistólica (o de 10 mmHg de PA diastólica) se asoció con más del doble de AVC fatales, así como con el doble de mortalidad asociada a enfermedad coronaria o a otras causas vasculares.

En un contexto clínico más específico, el estudio de O'Donnell y cols (11) comparó los factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes que habían sufrido un AVC y los controles, que no

habían padecido un ictus. En este estudio, la HTA multiplicaba por 3 el riesgo de AVC, en especial el ictus hemorrágico.

Uno de los ejemplos más ilustrativos del beneficio en el tratamiento de la HTA lo constituye el meta-análisis de Thomopoulos y cols (13). En él se analizaron 68 estudios randomizados y el objetivo fue valorar el efecto que el descenso de la PA provocaba en la aparición de eventos cardiovasculares. La conclusión del meta-análisis fue que el descenso de las cifras de PA con cualquier fármaco conllevaba una reducción significativa de la incidencia de AVC y eventos cardiovasculares mayores. Ello apoya la idea de que el beneficio se obtiene por el descenso de la PA, con independencia del fármaco utilizado.

Otro estudio que enfatiza sobre la importancia en el control de los factores de riesgo cardiovascular, en este caso en el contexto del infarto agudo de miocardio (IAM), es el INTERHEART, publicado por Yusuf y cols (15). Se trata de un estudio caso-control realizado en 52 países, donde se calculó el riesgo relativo de cada factor en la incidencia de IAM. En el caso concreto de los pacientes con una historia previa de HTA, ese dato clínico aumentó en el estudio el riesgo de IAM en un 91%.

Por tanto, el principal beneficio de tratar la hipertensión arterial se obtiene al conseguir un adecuado control de las cifras de presión arterial en gran medida con independencia del tratamiento utilizado, sobre todo en el ámbito de la prevención primaria. En el contexto de la prevención secundaria, determinados grupos farmacológicos pueden estar indicados en base a la complicación padecida, como pueden ser los betabloqueantes en el IAM o la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida, o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) en ese mismo contexto. En cualquier caso, la selección de los fármacos antihipertensivos debería basarse en el conocimiento de su efecto en la reducción de los niveles de PA para así poder alcanzar las cifras de PA deseadas, lo que constituye, a fin de cuentas, el objetivo primordial para reducir las complicaciones cardiovasculares de estos pacientes.

Los diferentes tratamientos de uso habitual han sido testados mediante distintos estudios. Sin embargo, muchos de ellos se realizaron hace ya muchos años y son desconocidos para los clínicos más jóvenes y la mayoría de ellos se realizaron comparando dos fármacos, dos combinaciones o dos estrategias de tratamiento, siendo considerablemente heterogéneos y con poblaciones no comparables en cuanto a variables como edad, sexo, raza, PA basal o dosis (16-53). Dentro de los numerosos ejemplos que apoyan esta afirmación, podemos destacar:

- El estudio multicéntrico de Andersson y cols (16), en el que se comparó el efecto de candesartán frente a losartán y placebo. En concreto, se evaluó la eficacia sobre la PA diastólica de 8 y 16 mg de candesartán frente a 50 mg de losartán y placebo, en hipertensos con edad comprendida entre 20 y 80 años. Los 8 mg de candesartán fueron equipotentes con 50 mg de losartán y la dosis de 16 mg de candesartán resultó más eficaz. No se ajustaron los resultados por variables como la edad, el sexo, la raza o la PA basal. Se analizó sólo la PA diastólica y no la sistólica y, además, la comparación se realizó con 50 mg de losartán, sin utilizar la dosis de 100 mg.
- El estudio de Manolis y cols (17) en el que se compararon 8 mg de candesartán (que podían titularse a 16 mg), 50 mg de losartán (que podían titularse a 100 mg) y 50 mg de losartán, al que podían añadirse 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ). En este caso, se reportó el efecto sobre la PA sistólica, que fue equivalente para losartán y candesartán e inferior a la combinación de losartán con HCTZ.
- En el estudio de Kenneth Kassler-Taub y cols (18), se comparó la eficacia de irbesartán y losartán en pacientes con HTA ligera o moderada. Los pacientes se randomizaron para recibir placebo, losartán 100 mg/24h, irbesartán 150 mg/24h o irbesartán 300 mg/24h. No se ajustaron los resultados por variables clínicas ni por la PA basal. Los autores concluyeron que la mayor eficacia correspondía a los 300 mg de irbesartán, mientras que irbesartán a dosis de 150 mg y losartán 100 eran equipotentes.
- El estudio multicéntrico, randomizado y a doble ciego de Oparil y cols (19), comparó la eficacia de 20 mg de olmesartán, 80 mg de valsartán, 50 mg de losartán y 150 mg de irbesartán, como tratamiento inicial de HTA en 588 pacientes. El estudio incluyó la medida de la PA ambulatoriamente mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Los resultados mostraron que la eficacia de olmesartán fue superior a la de los demás ARAII incluidos en el estudio. Aunque se definieron las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio, los resultados no se ajustaron por ninguna de las variables.
- En el estudio MAPAVEL, publicado por Coca y cols (20), los autores compararon el efecto en la disminución de la PA de irbesartán y enalapril. Para ello diseñaron un estudio randomizado a doble ciego en pacientes con HTA ligera o moderada. La dosis inicial de irbesartán y enalapril fue de 150 mg y 10 mg, respectivamente, que podían titularse a las 4 u 8 semanas, si la PA diastólica era ≥ 90 mmHg. Ambos fármacos produjeron un descenso similar de la PA y el porcentaje de pacientes que logró un adecuado control de la PA fue practicamente el mismo en los 2 grupos. Como es común en todos estos

- estudios, los resultados no se ajustaron por variables como la edad, el sexo, la raza o la PA basal.
- El estudio de Stumpe y cols (21) evaluó la eficacia y seguridad de 75 mg/día de irbesartán frente a 50 mg/día de atenolol, en pacientes con HTA ligera o moderada, mediante un diseño randomizado a doble ciego que duró 24 semanas. Si no se lograba un adecuado control de la PA, las dosis se doblaron en la semana 6. A partir de la semana 12 las dosis podían doblarse y añadir hidrocortiazida y nifedipino, si era necesario. No se encontraron diferencias entre los 2 grupos en cuanto al descenso de la PA. Este estudio, realizado en 231 pacientes, genera grupos heterogéneos con diferentes tratamientos en función de su respuesta, sin que pueda determinarse con seguridad el efecto que cada fármaco ha producido.
 - Otro estudio de Oparil (22) se diseñó para comparar la eficacia, seguridad y efecto en la calidad de vida de losartán (con HCTZ si no se lograba un adecuado control de la PA) versus amlodipino (con HCTZ en el mismo supuesto). El manejo de los pacientes y los resultados se basaron exclusivamente en la PA diastólica, objetivándose una reducción equivalente en ambos grupos. Como en los anteriores estudios, no se ajustaron los resultados por variables como la edad, el sexo, la raza o la PA basal.
 - El estudio de Dahlöf y cols (24) comparó la eficacia de losartán y atenolol, ambos a dosis de 50 mg/24h, en el descenso de la PA, en pacientes con HA ligera o moderada. La dosis podía doblarse a las 6 semanas, si no se alcanzaba el objetivo de una PA diastólica < 90 mmHg. Tras un seguimiento de 12 semanas, ambos regímenes de tratamiento mostraron una eficacia similar, con reducciones de la PA diastólica entre 8,3 y 10,8 mmHg.
 - En el estudio CLAIM, publicado por Bakris y cols (25), se comparó la eficacia de candesartán versus losartán, en un diseño multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego. Los pacientes iniciaron el tratamiento con 16 mg de candesartán o 50 mg de losartán, que se doblaron al cabo de 2 semanas tras la randomización. Tras 8 semanas de tratamiento, candesartán mostró en este estudio un mayor descenso significativo tanto de PA sistólica como diastólica (13,3/10,9 mmHg) que losartán (9,8/8,7 mmHg). Ambos grupos presentaban variables clínicas basales similares, sin que en el estudio se ajustasen los resultados por las mismas. Resulta asimismo discutible que pretendiese equipararse una dosis media de candesartán (16 mg) con la dosis inicial de losartán (50 mg).
 - El estudio de Lacourcière y cols (26) incluyó un número limitado de sólo 42 pacientes, en una población específica de edad avanzada. En él se comparó la eficacia de amlodipino frente a hidrocortiazida. Los pacientes iniciaron el tratamiento con 5 mg

de amlodipino que se aumentaron posteriormente a 10 mg, o 12,5 mg de HCTZ que se aumentaron a 25 mg. Los pacientes que no lograron un buen control fueron tratados con la combinación de ambos fármacos. Los dos fármacos mostraron una eficacia similar en el control de la PA medida en la consulta, pero no así en la medida ambulatoria mediante MAPA, en la que amlodipino se mostró superior.

- En el estudio de Conlin y cols (27), se comparó el efecto sobre la PA de losartán, en monoterapia o combinado con HCTZ, frente a nifedipino, nuevamente en la población específica de mayores de 65 años con cifras elevadas de PAD. Los pacientes iniciaron el tratamiento con 50 mg de losartán y 30 mg de nifedipino. A los tratados con losartán que no lograron un control adecuado de la PA se les añadió 12,5 mg de HCTZ que podía aumentarse a 25 mg. Los tratados con nifedipino aumentaron la dosis a 60 y 90 mg, cuando no se alcanzó el objetivo propuesto. La eficacia de ambos regímenes de tratamiento en cuanto al descenso de PA fue similar en ambos grupos.
- Otro estudio, reportado por Oparil y cols (29), comparó la eficacia y seguridad de losartán e irbesartán. Incluyó 432 pacientes con PAD 95-115 mmHg. Los 2 regímenes de tratamiento se iniciaron con irbesartán 150 mg/día o losartán 50 mg/día. En la semana 4, si la PAD era ≥ 90 mmHg, podía doblarse la dosis y en la semana 8, si el control no era adecuado, se añadía HCTZ a dosis de 12,5 mg. El manejo de los pacientes se basó en la PAD, mostrando irbesartán una eficacia significativamente mayor que losartán tanto en el descenso de PAD (-10,2 vs -7,9 mmHg) como en la PAS (-18 vs -13,9 mmHg).
- El estudio randomizado y a doble ciego de Roca-Cusachs y cols (30), comparó la eficacia de losartán frente a captopril en pacientes con HTA ligera o moderada (PAD 95-115 mmHg). El tratamiento se inició con 50 mg de losartán cada 24 horas o captopril 25 mg/12h. A las 6 semanas, estas dosis se doblaron en los pacientes que mantenían una PAD ≥ 90 mmHg. En este estudio, losartán evidenció una mayor reducción tanto de la PAS como PAD que captopril. En este estudio, aunque se definió que ciertos pacientes presentaban una “excelente” o “buena” respuesta al tratamiento, no se determinaron qué variables fenotípicas se relacionaban con este hecho.
- En el estudio CLAIM II, reportado por Vidt y cols (31) se comparó nuevamente la eficacia de candesartán frente a losartán. Los 611 pacientes fueron tratados inicialmente con 16 mg de candesartán o 50 mg de losartán, que se doblaron a las 2 semanas. La medida de la PA mediante MAPA evidenció una mayor respuesta en el grupo tratado con candesartán
- El estudio de Hegner (33) evaluó la eficacia antihipertensiva de valsartán frente a HCTZ. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 80 mg de valsartán o 25 mg

- de HCTZ. Si tras 8 semanas no se lograba un adecuado control de la PA, se añadían 50 mg de atenolol. Los descensos de PA fueron similares en ambos grupos.
- En el estudio de Corea y cols (34), se comparó la eficacia de valsartán frente a amlodipino en 168 pacientes con HTA ligera o moderada. Al tratamiento inicial con 80 mg de valsartán o 5 mg de amlodipino se le podía añadir 5 mg de amlodipino si tras 8 semanas de tratamiento no se obtenía un adecuado control de la PA. El criterio de eficacia utilizado fue la medida de la PAD. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos, en el descenso de la PA ni la tasa de respondedores.
 - El estudio de Holwerda y cols (35), se diseñó a doble ciego para comparar la eficacia de 80 mg de valsartán, 20 mg de enalapril en una toma diaria o placebo. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de valsartán y enalapril, ni en el descenso de PAD ni en el de PAD.
 - El estudio de Os y cols, del Scandinavian Study Group (36) reportó el efecto antihipertensivo de 20 mg de enalapril combinado con una dosis baja de HCTZ (6 mg), frente a 50 mg de atenolol. Los resultados mostraron un efecto antihipertensivo mayor en el descenso de la PAS, no así en la disminución de la PAD, en el grupo tratado con enalapril + HCTZ.
 - En el estudio de Baez y cols (39) se comparó el efecto antihipertensivo de doxazosina (1-16 mg/24h), atenolol (50-100 mg/24h) y placebo. Ambos fármacos redujeron la PA significativamente más que placebo, sin diferencias entre los grupos de tratamiento activo. Cabe reseñar que en este estudio tan sólo se incluyeron 12 pacientes en cada rama de tratamiento.
 - Lijnen y cols (40) publicaron un estudio randomizado en el que se comparó también la eficacia en la reducción de la PA de doxazosina frente a atenolol. Los pacientes iniciaron el tratamiento con 1 mg de doxazosina o 50 mg de atenolol. La dosis podía doblarse al cabo de 2 semanas, hasta alcanzar el objetivo de 16 mg de doxazosina y 100 mg de atenolol. Los resultados mostraron un descenso de la PA significativamente mayor en el grupo tratado con atenolol.
 - En el estudio de Emeriau y cols (41) se comparó el efecto antihipertensivo de 1,5 mg de indapamida, 5 mg de amlodipino y 25 mg de HCTZ, en 524 pacientes de edad avanzada, de los que 128 tenían HTA sistólica aislada. En un diseño randomizado y a doble ciego, los 3 fármacos mostraron una eficacia similar, aunque en el subgrupo con HTA sistólica aislada, indapamida y amlodipino fueron más eficaces que HCTZ.
 - El estudio de Dey y cols (42) comparó nifedipino e HCTZ en un diseño randomizado a doble ciego. Se incluyeron pacientes de edad avanzada y los tratamientos se titularon a

- las 5 semanas, para alcanzar una PAD < 90 mmHg. No hubo diferencias significativas entre ambos fármacos. Debe reseñarse que sólo se incluyeron 18 pacientes por grupo.
- Reisin y cols en nombre del grupo de estudio TROPHY (43) analizaron el efecto de lisinopril, HCTZ y placebo en pacientes con obesidad e HTA. Tanto lisinopril como HCTZ redujeron significativamente la PA con respecto a placebo, tanto en la toma aislada en consulta como en el registro de 24 horas. En cuanto a la comparación de los dos fármacos, lisinopril mostró un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de control de PAD comparado con HCTZ. Debe remarcar que en este estudio se mostraron diferencias en la respuesta según edad y raza.
 - En el estudio de Zidek y cols (44) se comparó el efecto de amlodipino versus nifedipino, en un diseño prospectivo, aleatorizado y a doble ciego. Los pacientes, con HTA ligera o moderada, iniciaron el tratamiento con 30 mg de nifedipino o 5 mg de amlodipino. La dosis de ambos fármacos podía duplicarse a las 4 semanas si la PAD era ≥ 90 mmHg. Los resultados en cuanto al descenso de la PA fueron similares en los 2 grupos.
 - Zanchetti y cols (45) publicaron un estudio multicéntrico, randomizado y a doble ciego en el que se comparó la eficacia, seguridad e impacto en la calidad de vida de manidipino frente a amlodipino. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir 5-10 mg de amlodipino o 10-20 mg de manidipino, diariamente. A las 12 semanas se añadieron 10-20 mg de enalapril en aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento. Los resultados del estudio objetivaron que no hubo diferencias significativas en cuanto a la eficacia de ambos fármacos.
 - En el estudio de Phillips y cols (48) se comparó la eficacia en la reducción de la PA de amlodipino versus losartán (con o sin HCTZ). Diseñado como multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, los pacientes iniciaron tratamiento con 5 mg de amlodipino o 50 mg de losartán. En aquellos en los que la PA permaneció ≥ 90 mmHg, tras 6 semanas de tratamiento, la dosis de amlodipino se aumentó a 10 mg y en el grupo de losartán se añadieron 12,5 mg de HCTZ (sin aumento de la dosis de losartán). Los resultados mostraron un descenso de PA significativamente superior en el grupo de amlodipino.
 - Kloner, en nombre de los investigadores del estudio CASTLE (49), publicó un estudio en el que se comparó el efecto sobre la PA de candesartán frente a amlodipino. Se trató de un estudio multicéntrico, randomizado y a doble ciego. Se incluyeron 251 pacientes con HTA leve, quienes iniciaron el tratamiento con 16 mg de candesartán o 5 mg de amlodipino. A las 4 semanas, las dosis se duplicaron en ambos grupos. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al descenso observado de la PA.

- En el estudio LEAD publicado por Romito y cols (52) se comparó el efecto antihipertensivo de lercanidipino, felodipino y nifedipino. En este ensayo realizado en 250 pacientes con HTA ligera o moderada, con un diseño multicéntrico a doble ciego, los pacientes se randomizaron para recibir 10 mg de lercanidipino, 10 mg de felodipino o 30 mg de nifedipino. A las 4 semanas, la dosis se dobló en todos los grupos, en aquellos pacientes que no alcanzaron las cifras de PA objetivo. El resultado final del estudio no evidenció diferencias significativas en cuanto al control de la PA entre los 3 grupos.
- El estudio publicado por Martina y cols (53) evaluó el efecto de mibefradil y enalapril en pacientes con HTA esencial ligera o moderada. Los pacientes de forma aleatoria recibieron 50 mg de mibefradil (que podían titularse a 100 mg) o 20 mg de enalapril/24h (que podían titularse a 20 mg/12h). El estudio evaluó la eficacia mediante MAPA, sin evidenciarse diferencias significativas entre ambos regímenes.

De todos los ejemplos expuestos, se pueden sacar varias conclusiones: los estudios son notablemente heterogéneos en cuanto a las poblaciones analizadas, las comparaciones se realizan entre 2 ó 3 fármacos o combinaciones, los resultados no se ajustan por variables como edad, sexo, raza o PA inicial y en los que se realiza titulación de fármacos, dicha titulación se realiza de forma dispar, en unos casos aumentando las dosis, en otras añadiendo nuevos fármacos. Por todo ello, la comparación del efecto hipotensor de los distintos fármacos y combinaciones utilizados en la práctica clínica habitual, no se halla bien establecido. Incluso los resultados obtenidos en diferentes estudios son dispares y las variables que influyen en la respuesta son muy distintas al revisar las evidencias disponibles (54-62).

Así Materson editorializa en la revista *Hypertension* (55) sobre la base de los resultados del estudio ATIME (56). En dicho ensayo, se comparó el efecto de quinapril en 533 pacientes afroamericanos, frente a 2046 pacientes de raza blanca, con el objetivo de valorar el efecto de la raza y otros factores en la respuesta. Aunque, en general, los pacientes de raza negra respondieron peor, tras ajustar los resultados por otras variables, los autores concluyeron que las diferencias no se justificaban por la raza sino por otros factores en ambos grupos.

El mismo autor, en 2007, publicó otra editorial (57) donde remarcaba la importancia de conocer los factores que influyen en la variabilidad de la respuesta a los fármacos antihipertensivos, invocaba mecanismos farmacogenéticos y finalizaba afirmando que determinar la respuesta a los tratamientos debía permitir un uso individualizado de los fármacos disponibles.

Por su parte, Campo y cols (58) identificaban como factores que dificultaban el control de la PAS, la diabetes y la PA basal, identificando como elementos que determinaban una peor respuesta a los fármacos la severidad de la HTA y la presencia de enfermedad cardiovascular.

A diferencia de los resultados del estudio ATIME previamente citado, Gupta y cols (59), en base al estudio ASCOT sí encuentran diferencias significativas en la respuesta antihipertensiva derivadas de la raza, entre europeos, africanos y asiáticos. En concreto, los pacientes de raza negra tratados con atenolol tuvieron una menor respuesta que los pacientes de raza blanca. En cambio, no hubo diferencias significativas derivadas de la raza en los pacientes tratados con amlodipino. Al añadir los fármacos de segunda línea de tratamiento, la adición de diurético a atenolol no produjo diferencias entre las etnias estudiadas. En cambio, el añadir perindopril a amlodipino, tomando como referencia los pacientes de raza blanca, los de raza negra tuvieron una peor respuesta y los asiáticos una reducción mayor de la PA.

En el estudio de Agarwal y cols (60) se encontraron diferencias significativas en la respuesta a olmesartán en combinación con HCTZ o amlodipino. La heterogeneidad en la respuesta se halló en este estudio por la influencia de variables como el sexo, la presencia de diabetes, la edad y la obesidad. En concreto, la respuesta a olmesartán combinado con HCTZ fue mayor en hombres, no diabéticos, no obesos y personas de edad avanzada. Por el contrario, se produjo una mejor respuesta a la combinación de olmesartán con amlodipino en mujeres, jóvenes, diabéticos y obesos.

Esta indudable laguna en el conocimiento debería solucionarse mediante meta-análisis que, en base a las evidencias científicas disponibles, pudieran ayudar al clínico a prever la respuesta del paciente al fármaco prescrito, en función de sus características clínicas y la PA basal.

Aunque se han publicado algunos meta-análisis, se ha cuestionado su utilidad para establecer diferencias clínicas significativas entre los fármacos, ya que dichos estudios se limitaron a analizar fármacos concretos, no se incluyeron combinaciones o se elaboraron como meta-análisis simples (ajustándose por variables concretas), lo que dificulta el generalizar los resultados.

Como ejemplos más destacados de meta-análisis realizados previamente, destacan:

1. Un meta-análisis publicado en JAMA por Psaty y cols en 2003 (63). En realidad su objetivo no fue determinar la respuesta hipotensora producida por los fármacos, sino su eficacia en reducir eventos cardiovasculares mediante el análisis de los ensayos clínicos publicados. Precisamente, su metodología y resultados fueron criticados al no

tener en cuenta el grado de control de la PA ni las variables que determinaban una mejor o peor respuesta.

2. El meta-análisis publicado por Baguet y cols en 2005, en el *American Journal of Cardiovascular Drugs* (64). En él se comparó el efecto hipotensor de diferentes fármacos pertenecientes a distintas familias (diuréticos, calcioantagonistas, betabloqueantes, IECA y ARA II). Sin embargo, el estudio se limitó a fármacos concretos (por ejemplo, sólo se analizó atenolol en el grupo de betabloqueantes) y se concibió como un meta-análisis simple, es decir, sin ajustarse por variables como la edad, sexo, raza o PA basal, sin que, por tanto, los resultados puedan extrapolarse al conjunto de la población. Asimismo, no se analizaron las variables fenotípicas que pudieran correlacionarse con una mayor o menor respuesta.
3. Una actualización del meta-análisis previo, publicada por Baguet y cols en 2007, en *Clinical Drug Investigation* (65), en el que se aumentó el número de fármacos analizados de 13 a 19, pero que adolece de los mismos problemas que el anterior: escasa representatividad de algún grupo farmacológico como los betabloqueantes, ausencia de análisis de combinaciones terapéuticas, no se determinaron características fenotípicas que puedan influir en la respuesta y metodología como meta-análisis simple, sin ajuste por variables.

Estos estudios, como ya se expresó previamente, han sido cuestionados. Así, un editorial de Peverill (66) expresó la falta de ajuste de los meta-análisis publicados por variables como edad o raza que podían producir una respuesta diferente a los fármacos y la ausencia, en ese momento, de estudios controlados que pudieran aclarar el diferente efecto de las combinaciones terapéuticas.

Las guías internacionales más recientes para el manejo de la HTA, ante la variabilidad de la respuesta individual a los fármacos y la ausencia de evidencias sólidas que permitan prever el descenso de PA de un determinado fármaco, realizan recomendaciones en base a familias farmacológicas, sin especificar fármacos en concreto.

Así, por ejemplo, las últimas guías publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología (67) consideran como tratamientos de primera línea:

- a) En pacientes con HTA sin patología asociada, se recomienda un IECA o ARAII combinado con un calcioantagonista o un diurético. La monoterapia se reserva para pacientes con HTA de grado 1 y bajo riesgo o pacientes mayores de 80 años o frágiles.

- b) En pacientes con HTA y enfermedad cardiovascular, se recomienda una combinación que puede incluir cualquier clase farmacológica (IECA, ARA II, betabloqueantes, diuréticos y calcioantagonistas). La monoterapia se reserva, igualmente para pacientes con HTA de grado 1 y bajo riesgo o pacientes mayores de 80 años o frágiles.
- c) En pacientes con HTA y enfermedad renal se recomienda un IECA o ARAII combinado con un calcioantagonista o un diurético, aunque se contemplan los betabloqueantes si hay alguna cardiopatía concomitante que indique su uso.

De la misma forma, tanto las guías americanas (68) como las guías NICE británicas (69), apuestan por clases farmacológicas, aunque en algún caso las recomendaciones se ajustan a determinadas variables fenotípicas.

En conclusión, la mayoría de las pautas internacionales hacen recomendaciones basadas en familias antihipertensivas específicas, diferenciando, en algunos casos, distintas variables fenotípicas o clínicas, como la edad, el origen étnico y la presencia o no de complicaciones derivadas del síndrome. Estas recomendaciones suponen que todas las clases de antihipertensivos son equipotentes y que no hay diferencias entre los diferentes principios activos de cada familia. Las directrices europeas (67) dejan que el tratamiento se utilice a discreción del facultativo, sin distinguir entre los diferentes fármacos. Ninguna de las pautas establece diferencias entre drogas, a pesar de su potencia antihipertensiva no puede considerarse equivalente.

Por todo lo expuesto, destacan 2 conclusiones clínicas:

1. La elección de la clase farmacológica para el tratamiento de la HTA depende, en gran medida, del criterio del facultativo, ya que la mayoría se contemplan como tratamientos de primera línea en las guías internacionales.
2. No existe diferenciación más allá de las clases farmacológicas, sin que se especifiquen principios activos concretos.

Sin embargo, más allá de las recomendaciones que hemos analizado, existe otra exigencia que el clínico debe tener en cuenta para tratar la HTA y que es la necesidad de adquirir las cifras objetivo de PA en el plazo más corto posible. Esta “obligación” viene justificada por diferentes estudios:

- A) Adquirir la PA objetivo en un plazo corto de tiempo puede conllevar una reducción de la morbimortalidad cardiovascular: A este respecto destaca la evidencia derivada de un subestudio del estudio VALUE (70). El estudio VALUE incluyó pacientes con HTA y alto

riesgo (la mayoría con antecedente de cardiopatía isquémica, ictus y/o diabetes). Randomizados a amlodipino vs valsartán, se podía añadir durante los 6 meses iniciales HCTZ u otros fármacos si se consideraba necesario para alcanzar una cifra de PA objetivo < 140/90. El endpoint principal estaba compuesto por diferentes eventos cardiacos fatales y no fatales.

Dado que el estudio VALUE estaba diseñado para intentar conseguir el objetivo de PA en el plazo de 6 meses, el citado subestudio de Weber y cols. analizó la influencia en la aparición de eventos entre aquellos pacientes en los que se logró el objetivo, frente a aquellos en los que la PA seguía por encima del objetivo. Los autores encontraron una disminución del riesgo relativo de un 25% de eventos cardiovasculares, reducción de un 45% de eventos cerebrovasculares, de un 36% en hospitalización por insuficiencia cardiaca y de un 21% de la mortalidad global en los pacientes en los que se logró un control más rápido de la PA (a los 6 meses, con independencia de si el tratamiento establecido era valsartán o amlodipino), en comparación con los pacientes en los que no se consiguió un adecuado control de las cifras tensionales.

- B) Conseguir un adecuado control de la PA en un breve periodo de tiempo determina una mejor adherencia al tratamiento. La adherencia es crucial para obtener el máximo beneficio posible derivado del control de la HTA. A este respecto, destaca el estudio de Van Wijk y cols. (71) en el que se compararon los pacientes con HTA a los que se realizaron sucesivos cambios con respecto a la medicación inicial (casos) frente a los que mantuvieron el tratamiento inicialmente prescrito sin cambios (controles). El estudio incluyó más de 23.000 pacientes. Considerando la adherencia inadecuada en los que cumplieron menos del 80%, el estudio mostró un 39% de peor adherencia en los pacientes con cambios en el tratamiento, especialmente en las mujeres. En general, se objetivó una peor adherencia tanto si se producía un aumento o disminución de dosis, un cambio de medicamento o si se añadía un nuevo fármaco. Asimismo, se constató una significativa disminución de la adherencia si los cambios se prolongaban más allá de los 6 meses.

Este estudio profundiza en uno de los factores más importantes que impide en muchas ocasiones obtener el beneficio derivado del tratamiento de la HTA: la adherencia. Diferentes publicaciones previas ya identificaban la falta de adherencia al tratamiento como una causa fundamental del fracaso en el control de las cifras de PA (72-75). La importancia del estudio de Van Wijk y cols es que, por primera vez, se relaciona de forma clara la falta de adherencia al tratamiento con los cambios en la medicación inicialmente prescrita para el control de la HTA.

En resumen y basados en las evidencias científicas actuales, podemos considerar probado que:

1. Es prioritario obtener un correcto control de las cifras de PA para disminuir la morbimortalidad cardiovascular.
2. Dicho control debe obtenerse lo más precozmente posible, para disminuir las complicaciones y mejorar la adherencia al tratamiento.
3. Las guías de manejo de la HTA recomienda el uso de clases farmacológicas y no de fármacos en concreto, dejando al clínico en la mayoría de casos, la elección del tratamiento a elegir dentro de una amplia gama de posibilidades.

Por ello, es indispensable que los clínicos elijan el fármaco o combinación adecuados que tengan la suficiente potencia hipotensora para lograr alcanzar el objetivo. A semejanza de lo publicado en otros ámbitos del control de los factores de riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia, poder predecir la respuesta del paciente al fármaco administrado para el control de la PA debe favorecer un mejor control de la HTA y alcanzar los objetivos en un menor plazo de tiempo, favoreciendo de esta forma, la adherencia al tratamiento.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

- 1.- Los fármacos antihipertensivos de distintas familias farmacológicas o de la misma familia farmacológica y sus combinaciones provocan una reducción de la PA sistólica y diastólica distinta a dosis consideradas equivalentes.
- 2.- Es posible construir una Tabla para recomendar el fármaco o combinación de fármacos antihipertensivos más eficaz en función del nivel de PA actual y el objetivo de reducción a alcanzar.

Objetivo principal:

- 1.- Averiguar la reducción de la PAS y PAD obtenida con los fármacos antihipertensivos en monoterapia o en combinación.
- 2.- Construir una Tabla para uso de los clínicos basada en la eficacia para recomendar un fármaco antihipertensivo o combinación en función de las cifras de PAS y PAD iniciales y el objetivo de reducción a alcanzar.

Objetivo secundario:

Conocer si las diferencias fenotípicas pueden interferir en la respuesta a los fármacos antihipertensivos, para elegir el fármaco adecuado en función de las características clínicas del paciente.

MÉTODOS

1. Fuentes de datos y búsquedas

Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de los fármacos antihipertensivos, siguiendo una triple estrategia:

- A. Buscar en la base de datos MEDLINE sin fecha límite más antigua, según la siguiente sintaxis: "drogas nombre genérico "Y" hipertensión "O" presión arterial "Y "Eficacia" con los filtros "humano", "ensayos clínicos aleatorios" e "inglés" (la sintaxis completa se muestra en el anexo 1).
- B. Buscar en el Base de datos del Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados con la sintaxis "nombre genérico del medicamento" Y "ensayos" Y "2012";

- C. Revisión de otros estudios cuyo principal objetivo fuera determinar la eficacia antihipertensiva, que no se hubieran encontrado con las 2 estrategias anteriores.

2. Selección de los estudios

Tras la selección inicial, los estudios obtenidos por la búsqueda de sintaxis en las bases de datos de la literatura se evaluaron leyendo el título o el resumen, para confirmar que el trabajo se ajustaba a nuestro objetivo. En esta primera parte seleccionamos los ensayos que podían incluirse, y posteriormente se obtuvieron los documentos originales para ser revisados. La selección de los ensayos se realizó de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión:

1. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con una población de estudio ≥ 50 pacientes o ≥ 25 si el estudio tuvo un diseño cruzado. Se estableció un número mínimo de pacientes para reducir tanto como fuera posible la heterogeneidad de los pacientes incluidos en el análisis.
2. Seguimiento de al menos 8 semanas.
3. Que el estudio reflejara los datos necesarios para llevar a cabo el metanálisis.

Los criterios de exclusión que se definieron fueron:

- Ensayos clínicos realizados exclusivamente en poblaciones específicas de pacientes hipertensos: diabéticos, pacientes con hipertensión resistente o que no respondieron a un tratamiento previo con un medicamento específico en el mismo estudio.
- Enfermedad renal crónica.
- Ensayos clínicos con falta de información sobre la reducción de la PA obtenida o sobre la dosis administrada en los diferentes períodos de tratamiento.
- Ensayos clínicos cuyos principales objetivos fueran mortalidad total, morbilidad y mortalidad cardiovascular o evolución de la enfermedad vascular subclínica.

3. Extracción de datos y evaluación de calidad

Los datos fueron extraídos de los artículos originales e introducidos en una base de datos electrónica (Excel v.2007). Varios investigadores colaboradores, bajo la dirección del doctorando y previa reunión para establecer los criterios estrictos comunes para el análisis, revisaron los artículos. Cualquier inconsistencia se resolvió mediante discusión y revisión de los artículos originales. De cada ensayo original y por cada brazo de tratamiento se obtuvieron las siguientes

variables: número de pacientes incluidos; edad; sexo; etnia; presión arterial sistólica (PAS) basal y diastólica (PAD) basal (mmHg): valores medios y DE; PA sistólica y PA diastólica al final de cada período, antes de la titulación de dosis o combinación de drogas; frecuencia cardíaca basal y final (latidos por minuto); dosis del medicamento en cada fase del estudio; índice de masa corporal (IMC); duración total del estudio (semanas) y presencia o ausencia de diabetes (%). Finalmente, el doctorando realizó y depuró la base de datos que sirvió de base para el análisis estadístico.

4. Análisis de los datos

Las reducciones en PA sistólica y PA diastólica, sin eliminar el efecto placebo, obtenido por los distintos tratamientos incluidos en los ensayos analizados en este estudio, se combinaron por separado. La reducción de la PA atribuible al efecto placebo se analiza posteriormente en el estudio. El resultado final expresa la reducción en promedio de la PA sistólica y de la PA diastólica para cada medicamento o combinación.

El supuesto riesgo de sesgo en los estudios incluidos en el metaanálisis se determinó mediante la prueba de Egger, (76) que mide el grado de asimetría del gráfico por la intersección de la regresión de las desviaciones normales estándar contra la precisión. Si el valor P de la intersección es ≤ 0.1 , se considera la asimetría como estadísticamente significativa. El valor P de la intersección para cada grupo farmacológico en monoterapia y para las combinaciones fue $P > 0.10$ (anexo 2), confirmando así la ausencia de sesgo en la evaluación de las publicaciones.

La heterogeneidad se examinó utilizando el parámetro de incertidumbre I^2 , que mide el porcentaje de variación de los resultados observados atribuibles a la heterogeneidad. (77) Dado su bajo poder estadístico, y más cuando, como en nuestro caso, el número de estudios combinados fue limitado, consideramos la presencia de heterogeneidad ante una significación estadística del 10% y cuando I^2 excedió el 30%.

Como en todos los casos encontramos una heterogeneidad muy importante, se combinaron las reducciones de PA mediante un modelo de efectos aleatorios. (78) Este modelo permite tener en cuenta tanto la heterogeneidad interna (es decir, dentro del estudio) como entre diferentes estudios. Además, para obtener estudios más homogéneos en cada subgrupo, realizamos análisis de subgrupos estratificando según la clase de medicamento y / o dosis (baja, media, alta) por cada ingrediente activo (anexo 3). Finalmente, usamos meta-regresión para controlar la heterogeneidad introduciendo variables potencialmente explicativas de la misma.

Las variables introducidas inicialmente fueron la PA basal (previa a la intervención), dosis (una variable en el caso de monoterapia, dos en el caso de combinación), duración del tratamiento, porcentaje de mujeres, edad, IMC, porcentaje de individuos caucásicos, porcentaje de individuos afroamericanos / afrocaribeños, y número de individuos tratados. Sin embargo, en los subgrupos en los que el número de estudios fue inferior a 10, la escasez de grados de libertad llevó a la imposibilidad de estimar el modelo en algunos casos y en otros, aunque la estimación fue posible, fue muy ineficiente (es decir, con intervalos de confianza muy amplios). En resumen, en un tercio de los casos, cuando se estratificó por grupos farmacológicos, y en la mitad de los casos, cuando estratificamos por ingrediente activo y dosis, no pudimos controlar la heterogeneidad usando una meta-regresión.

Por esta razón, se realizó un análisis de sensibilidad para determinar el número mínimo de variables para evitar dicho problema, lo que a su vez, permitiría controlar la heterogeneidad en la mayoría de casos. Al final, solo los subgrupos con 7 o más estudios fueron combinados usando meta-regresión. Las variables finalmente incluidas en las metarregresiones fueron PA basal, dosis (una variable en el caso de monoterapia, dos en caso de combinación), edad (estandarizado) y número de individuos tratados.

Este metanálisis se realizó de acuerdo con el “Metaanálisis de estudios observacionales en epidemiología” (MOOSE) (79) y la “Guía de los elementos esenciales reportados para revisiones sistemáticas y pautas de metaanálisis (PRISMA). (80) Debido a la mayor flexibilidad de la estimación bayesiana, como consecuencia de su estrategia jerárquica, elegimos estimar las meta-regresiones por medio de un marco bayesiano. Todos los análisis fueron realizados utilizando el software libre R (versión 3.0.3), (81) a través de la biblioteca INLA. (82,83).

5. Conversión de dosis medias a dosis comerciales

Para convertir las dosis medias de las diferentes drogas y combinaciones en dosis comercializadas, se aplicaron las conclusiones del estudio de Law et al (84). Se trata de un meta-análisis de 354 estudios randomizados, controlados por placebo que incluyeron algún fármaco de las 5 principales clases farmacológicas utilizadas en el tratamiento de la HTA: IECA, ARAII, betabloqueantes, diuréticos tiazídicos y calcioantagonistas y en los que se determinó el descenso de PA obtenido por una dosis fija de cualquiera de los fármacos pertenecientes a las familias citadas. El objetivo fue el analizar la reducción de PA que se obtenía, la prevalencia de efectos adversos y la reducción de eventos cardio y cerebrovasculares. El meta-análisis incluyó un total de 40.000 pacientes tratados y 16.000 randomizados a placebo.

Para alcanzar el objetivo del estudio, los autores ajustan un modelo de regresión de efectos aleatorios (separadamente para la PAS y la PAD) en el que la variable dependiente es el cambio en la PA producido por el tratamiento en cada una de las categorías y las explicativas son las dosis (expresadas como porcentaje de las dosis estándar), la PA basal antes del tratamiento y la edad promedio. (Más detalles en Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326:1427–31.)

Los autores hallaron que el descenso de PA obtenido era similar en las 5 familias analizadas. El promedio de reducción de la PA a dosis estándar del fármaco era de 9,1 mmHg para la PAS y de 5,5 mmHg para la PAD. Una reducción de dosis a la mitad produjo una reducción de 7,1 mmHg en la PAS (un 21,98% menos) y 4,4 mmHg en la PAD (un 20% menos). Por el contrario, duplicar la dosis estándar resultó en un descenso de la PAS de 10,9 mmHg (un 19,78% más) y de la PAD de 6,5 mmHg (un 18,18% más).

La importancia del estudio de Law y cols radica en que determinan que duplicar o reducir a la mitad una dosis de cualquier fármaco modifica la respuesta del mismo de manera predecible. Los autores, asimismo, reportaron que en el caso de combinaciones, el efecto se podía estimar como la suma de la eficacia de cada medicamento por separado, en un efecto puramente aditivo.

En base a las dosis medias objetivadas en nuestro meta-análisis (85), la ecuación de Law se aplicó en cada uno de los fármacos, para transformarlas en las dosis "reales" que se usan comúnmente en la práctica clínica. Cuando la dosis "real" fue mayor que la dosis media que habíamos calculado, se aplicó un aumento en la respuesta del 19,78% para la presión arterial sistólica y un 18,18% para la PA diastólica. Por el contrario, cuando la dosis "real" fue menor, se aplicó una reducción del 21,98% y 20,00%, respectivamente (Anexos 4 y 5). En el estudio de Law, había pocas diferencias entre las variaciones de PA observadas según la categoría de los fármacos analizados (betabloqueantes, tiazidas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de la angiotensina II [ARAI] y bloqueantes de los canales de calcio). Estas diferencias eran muy pequeñas y en nuestro estudio se ha aplicado el promedio reportado.

En el caso de combinaciones, como se indicó anteriormente, cada medicamento se calculó por separado, expresando el efecto de la combinación como la suma de cada uno de los componentes por separado.

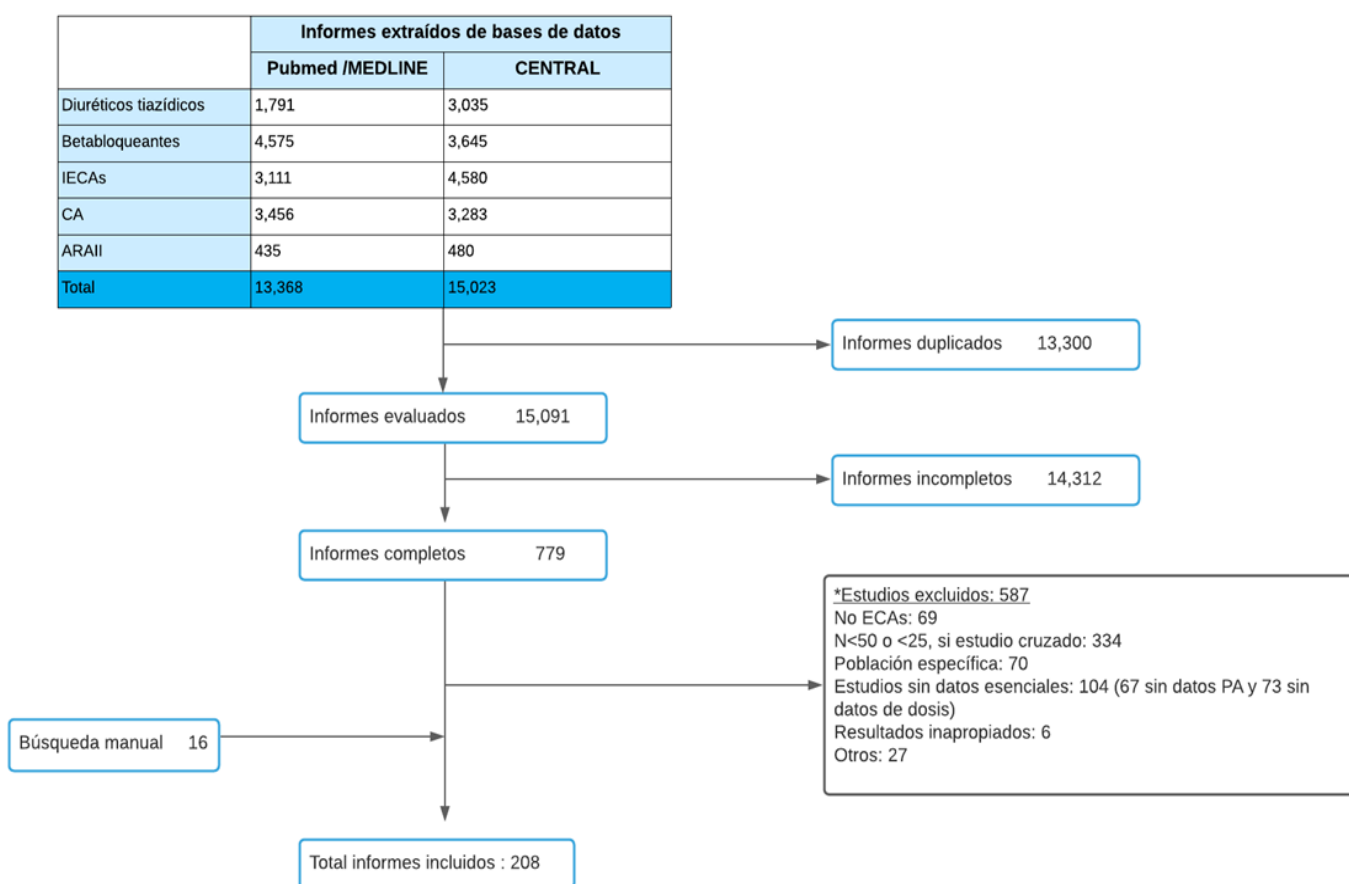
6. Consideraciones éticas

Las variables registradas provienen de ensayos clínicos que no contienen datos personales. Por este motivo, la aprobación de un el comité de ética no se consideró necesario.

RESULTADOS

Se incluyeron doscientos ocho ensayos, cuyos datos se reflejan en el anexo 6, de los 779 revisados originalmente. Para cada estudio, se recopilaron los siguientes datos: referencia, tamaño del estudio, edad, valores basales de PA sistólica y PA diastólica (media \pm DE), fármaco antihipertensivo, duración del tratamiento y dosis.

Los otros 587 fueron excluidos, ya que no cumplían con los criterios de inclusión establecidos anteriormente o presentaban alguno de los criterios de exclusión (Anexo 7). La selección de los artículos se expresa en el diagrama de flujos (Figura 1).



IECA: Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; CA: Calcioantagonistas; ARAII: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ECA: Ensayos clínicos aleatorizados.

*Algunos estudios se excluyeron por más de 1 motivo.

Figura 1. Diagrama de flujos en la selección de los artículos

La población total incluyó 94.305 pacientes, cuyas características se muestran en el anexo 8. La edad media fue de 54.5 ± 1.9 años, con un 45,2% de mujeres, 10,6% de diabéticos, 17,1% de afroamericanos o afrocaribeños, siendo la PAS basal de 155.2 ± 5.7 mmHg y la PAD basal de 99.3 ± 1.8 mmHg. El efecto placebo fue de -4.1 mm Hg (IC 95% -3.5 a -4.6) para PA sistólica en 94 brazos de tratamiento en los que esta información se hallaba disponible y -3.5 mm Hg (IC del 95%: -2.6 a -4.4) para PA diastólica en 96 brazos de tratamiento.

No fue posible incluir la variable sexo en la metaregresión ni la variable edad en los modelos multivariados creados para estimar la respuesta al tratamiento, ya que la colinealidad extremadamente alta (es decir, la correlación entre variables explicativas cercanas a la unidad) causaría que su inclusión provocase intervalos de confianza del coeficiente de interés con límites cercanos al infinito, haciendo la inferencia estadística imposible.

1. Eficacia antihipertensiva de fármacos específicos utilizados como monoterapia

Aunque las disminuciones en la PA fueron en general similares entre las diferentes familias farmacológicas (Fig. 2), el análisis específico de los fármacos utilizados en monoterapia mostró diferencias relevantes (Figs. 3, 4 y 5).

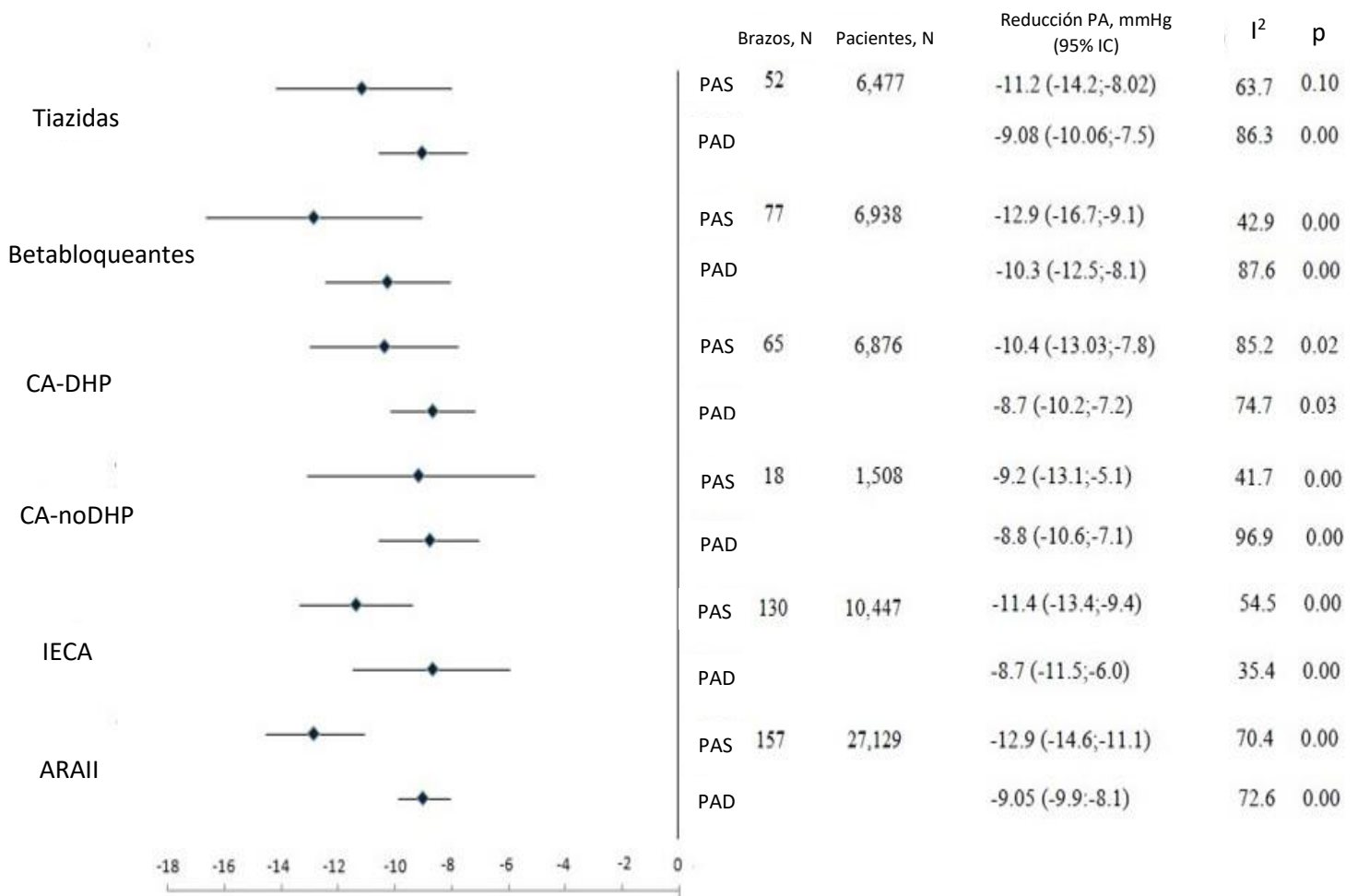
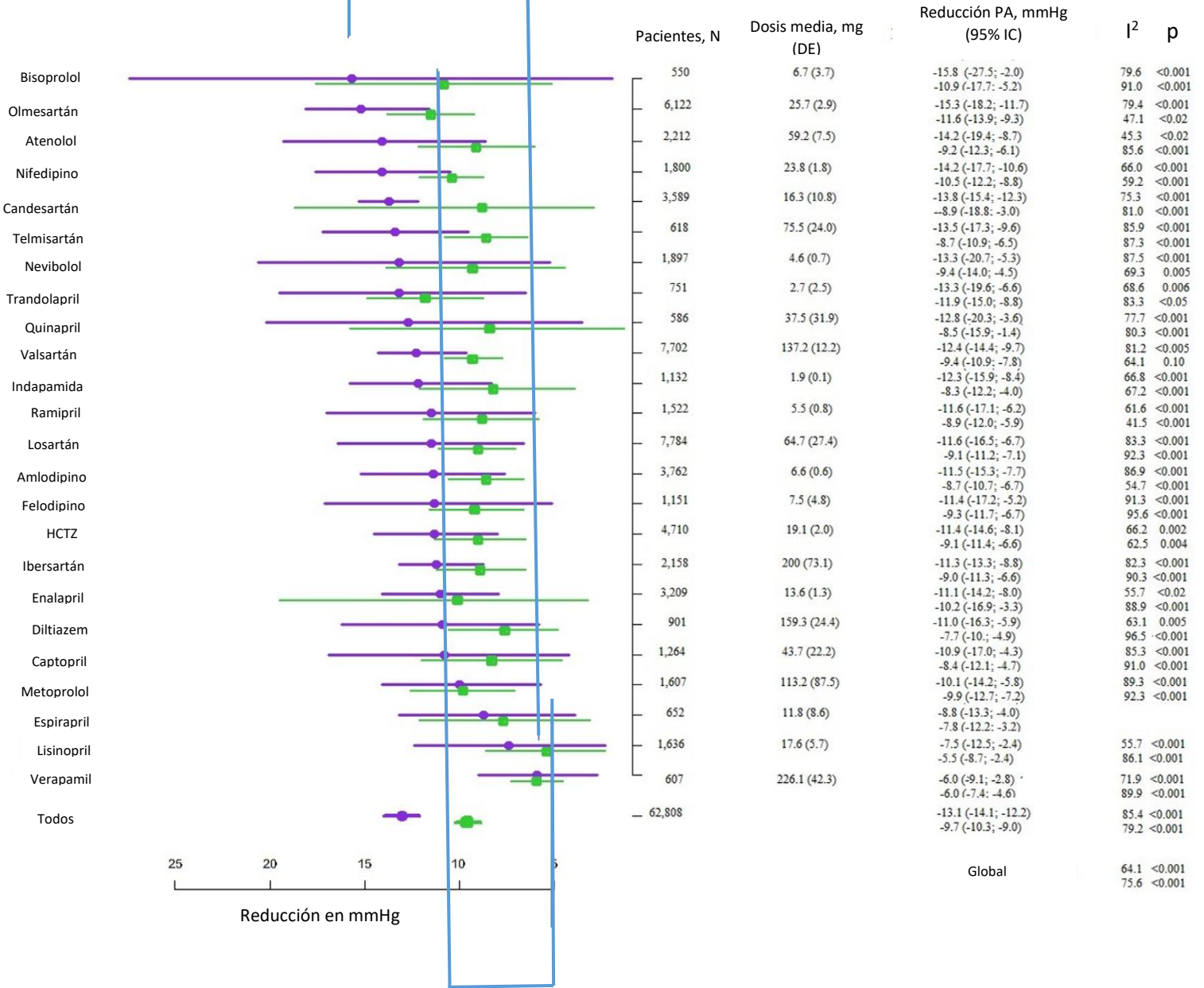


Figura 2. Reducción de la presión arterial en mmHg por familias en monoterapia

CA-DHP Antagonistas del calcio dihidropiridínicos, CA-noDHP: Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, IECA: Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina, ARAII: Antagonistas de los receptores de la angiotensina.

PAS: 9.8 mmHg

● Presión arterial sistólica
■ Presión arterial diastólica



PAD: 6.1 mmHg

Figura 3. Reducción de la PA con fármacos específicos en monoterapia

HCTZ: Hidroclorotiazida; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; DE: Desviación estándar

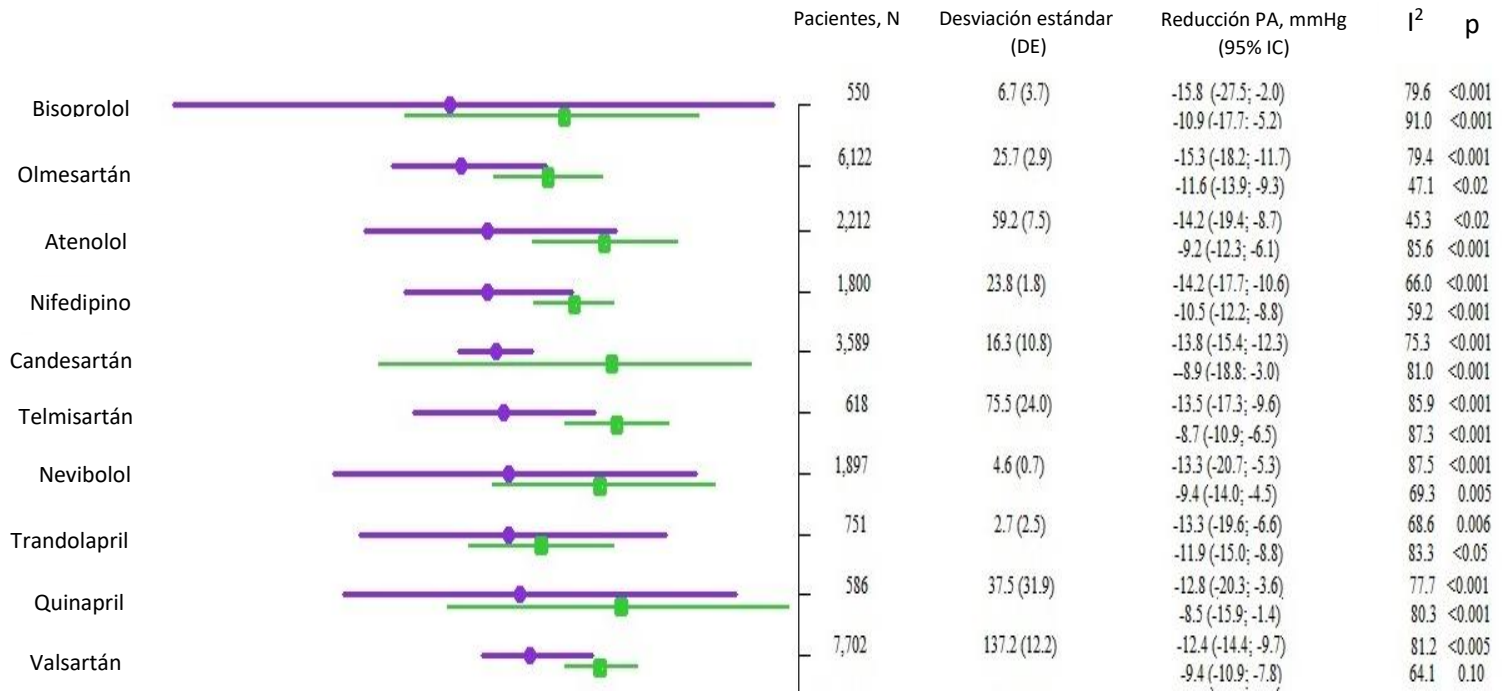


Figura 4. Reducción de la PA con fármacos específicos en monoterapia

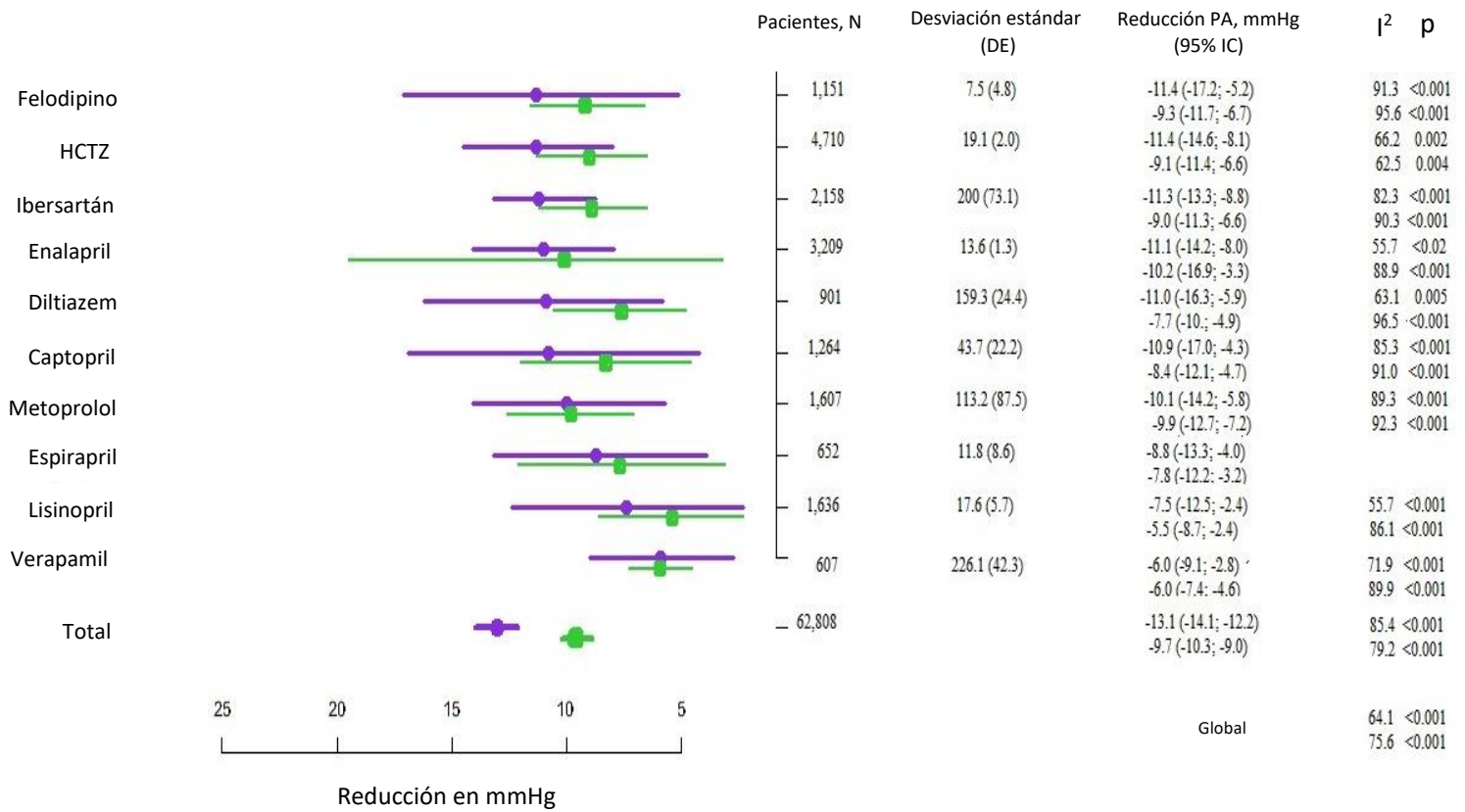


Figura 5. Reducción de la PA con fármacos específicos en monoterapia

HCTZ: Hidroclorotiazida; All: Respuesta global de los fármacos en monoterapia; DE: Desviación estándar; PA: Presión arterial.

Al considerar la reducción de la PA lograda por los fármacos en monoterapia a dosis medias, observamos que la mayoría de los mismos logró reducciones medias de PA sistólica entre 10 y 15 mm Hg, mientras que sólo 2 medicamentos mostraron una reducción menor de 10 mm Hg (lisinopril, 7.5, IC 95% 2.4 a 12.5; y verapamilo, 6.0, IC del 95%: 2.8 a 9.1), y otros 2 mostraron reducciones mayores de 15 mm Hg (bisoprolol, 15.8, IC 95% 2 a 27.5; y olmesartán, 15,3; IC del 95%: 11.7 a 18.2), aunque el IC del 95% con bisoprolol fue considerablemente más amplio.

Con respecto a reducción de la PA diastólica media observada con monoterapia, la mayoría de los fármacos provocó una disminución de 5 a 10 mm Hg (hidroclorotiazida (HCTZ), indapamida, atenolol, metoprolol, nebivolol, amlodipino, felodipino, verapamilo, diltiazem, captopril, ramipril, enalapril, lisinopril, espirapril, quinapril, losartán, valsartán, irbesartan, candesartan, telmisartan), mientras que nifedipino, enalapril, trandolapril, olmesartán y bisoprolol alcanzaron una Reducción entre 10 y 14 mm Hg.

2. Eficacia antihipertensiva de las combinaciones de fármacos.

Aunque la reducción media de la PAS de las combinaciones estudiadas fue -20,2 mmHg (-16,7 a -23,4), las combinaciones de valsartán / amlodipino, losartán / HCTZ y perindopril / indapamida mostraron reducciones mucho menores. Por otro lado, las combinaciones de olmesartán / amlodipino, olmesartán / HCTZ, felodipino / metoprolol y valsartán / HCTZ lograron disminuciones de la PA sistólica de más de 20 mm Hg. La disminución media de PA diastólica fue de -12,8 mmHg (-1,8 a -10,8). Todas las combinaciones estudiadas redujeron PA diastólica en más de 10 mm Hg con la excepción de valsartán / amlodipino (-5.4, -0.9 a -11.5). Sólo la combinación de olmesartán / amlodipino redujo la PA diastólica en más de 15 mm Hg (OR -17.4, -14,4 a -20,2) (Fig. 6).

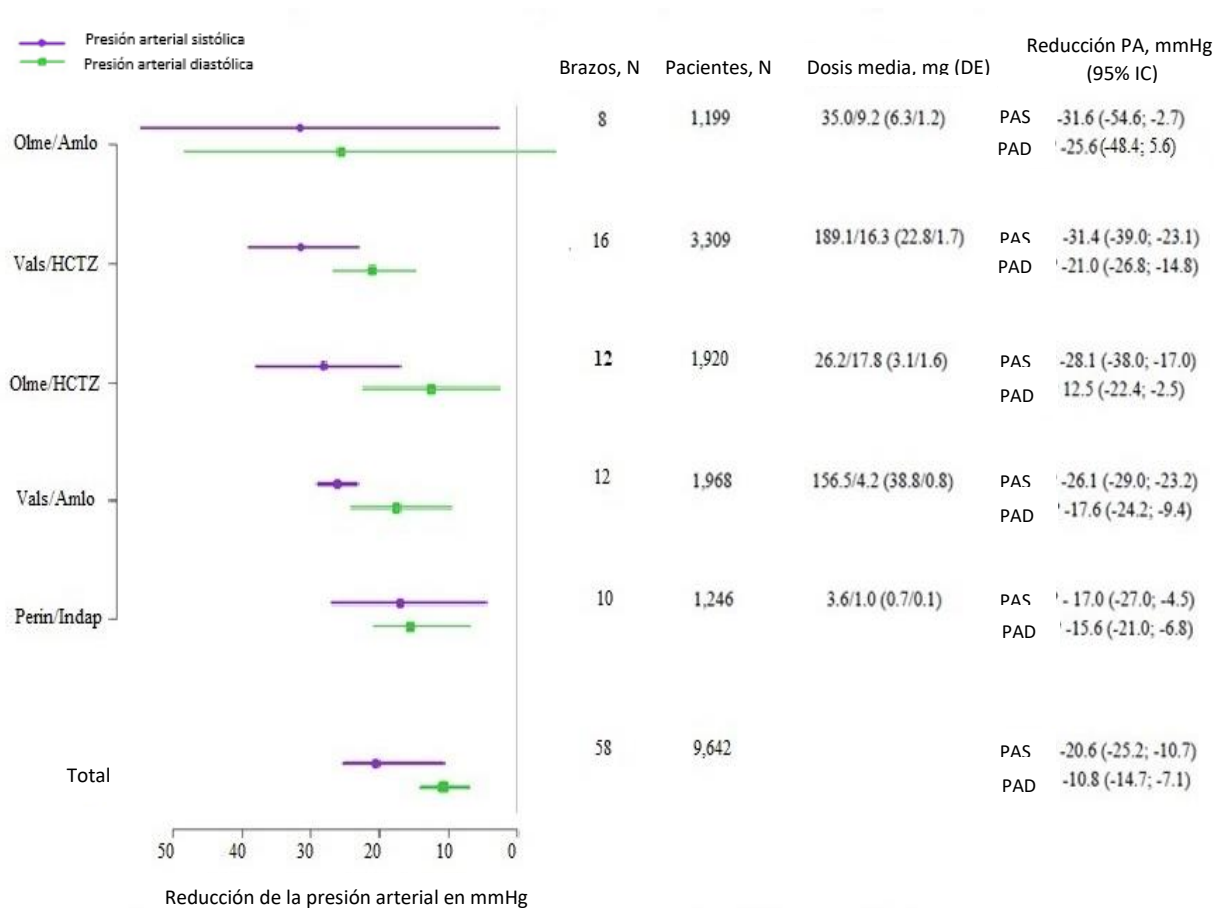


Figura 6. Efecto de las diferentes combinaciones sobre la PA

Olme: Olmesartán, Amlo: Amlodipino, HCTZ: Hidroclorotiazida, Vals: Valsartán, Perin: Perindopril, Indap: Indapamida.

3. Resultado de la transformación de dosis medias en dosis "reales"

Los resultados, en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, de los diferentes medicamentos utilizados en monoterapia después de aplicar la ecuación de Law se expresan en el anexo 4, mientras que el efecto de las diferentes combinaciones se reflejan en el anexo 5.

En base a los resultados obtenidos, se elaboraron 2 tablas, una para la PA sistólica (Tabla 1) y la otra para la PA diastólica (Tabla 2), en las que las dosis de las diferentes drogas y combinaciones se clasificaron de acuerdo con la disminución de la presión arterial que se puede esperar de ellas (86)

| PA sistólica inicial (mmHg) | Reducción de PA sistólica (mmHg) | | | | |
|-----------------------------|----------------------------------|-----|-----|-----|-------------------------|
| | 150 | 140 | 130 | 125 | |
| 195 | 45 | 55 | 65 | 70 | Lis20 |
| 190 | 40 | 50 | 60 | 65 | Ver240 |
| 185 | 35 | 45 | 55 | 60 | En10 |
| 180 | 30 | 40 | 50 | 55 | Am5 |
| 175 | 25 | 35 | 45 | 50 | Ind1.5 |
| 170 | 20 | 30 | 40 | 45 | En20 |
| 165 | 15 | 25 | 35 | 40 | Am10 |
| 160 | 10 | 20 | 30 | 35 | Ram5 |
| 155 | 5 | 15 | 25 | 30 | Val60 |
| 150 | 0 | 10 | 20 | 25 | Bis5 |
| 145 | - | 5 | 15 | 20 | Los50 |
| 140 | - | 0 | 10 | 15 | Olm20 |
| 135 | - | - | 5 | 10 | At100 |
| 130 | - | - | 0 | 5 | Lis20 + Am5 |
| 125 | - | - | - | 0 | Ind1.25 + Lis20 |
| | | | | | Bis10 |
| | | | | | Val60 |
| | | | | | Bis10 |
| | | | | | Olm40 |
| | | | | | Lis20 + Ind1.5 |
| | | | | | At100 |
| | | | | | Lis20 + Am10 |
| | | | | | Nev5 |
| | | | | | HCTZ25 |
| | | | | | En20 + Am5 |
| | | | | | Lis20 + HCTZ12.5 |
| | | | | | En20 + Ind1.25 |
| | | | | | En20 + Ind1.5 |
| | | | | | Ram5 + Am5 |
| | | | | | Dil240 |
| | | | | | En20 + Am10 |
| | | | | | Olm20 + Am5 |
| | | | | | Olm20 + Am10 |
| | | | | | Ind1.5 + Ram5 |
| | | | | | Am10 + Ram5 |
| | | | | | Olm20 + Am10 |
| | | | | | Lis20 + HCTZ25 |
| | | | | | Olm40 + Am5 |
| | | | | | En20 + HCTZ12.5 |
| | | | | | Val60 + Am10 |
| | | | | | Olm40 + Am10 |
| | | | | | Dil240 + Lis20 |
| | | | | | HCTZ12.5 + Ram5 |
| | | | | | Los50 + HCTZ12.5 |
| | | | | | Olm20 + HCTZ12.5 |
| | | | | | Lis20 + HCTZ12.5 + Am5 |
| | | | | | Val60 + HCTZ12.5 |
| | | | | | HCTZ25 + Ram5 |
| | | | | | Im40 + HCTZ12.5 |
| | | | | | Lis20 + HCTZ12.5 + Am10 |
| | | | | | Olm20 + HCTZ25 |
| | | | | | En20 + Dil240 |
| | | | | | Dil240 + Ram5 |
| | | | | | Olm40 + HCTZ25 |
| | | | | | En20 + HCTZ12.5 + Am5 |
| | | | | | En20 + HCTZ12.5 + Am10 |
| | | | | | Val60 + Am5 + HCTZ12.5 |
| | | | | | Olm40 + Am5 + HCTZ12.5 |
| | | | | | Val60 + Am10 + HCTZ12.5 |
| | | | | | Olm40 + Am10 + HCTZ12.5 |
| | | | | | Olm40 + Am10 + HCTZ25 |

Tabla 1. Efecto de los distintos fármacos y combinaciones sobre la PA sistólica

Lis: Lisinopril; Ver: Verapamil; En: Enalapril; Am: Amlodipino; Ram: Ramipril; Val: Valsartán; Los: Losartán; Olm: Olmesartán; At: Atenolol; Ind: Indapamida; Bis: Bisoprolol; Nev: Nebivolol; HCTZ: Hidroclorotiazida; Dil: Diltiazem;

Para favorecer el uso de las tablas en la práctica clínica, los diferentes fármacos se agruparon en intervalos de 10 mm Hg para la disminución de la presión arterial sistólica y de 5 mm Hg para el descenso esperable en la presión arterial diastólica. De esta manera, las tablas expresan la PA inicial del paciente y la PA que se obtendrá con el uso de las diferentes drogas o combinaciones. Conociendo el objetivo de control de la PA, el facultativo puede elegir con criterio, entre las diferentes opciones de tratamiento capaces de conseguir la reducción de PA necesaria, el que considere más adecuado en función de las características clínicas del paciente.

Así, por ejemplo, un paciente con una presión arterial sistólica de 161 mm Hg en el que el objetivo de control de la PA sistólica sea <130 mm Hg, permite el uso de diferentes combinaciones para lograr el descenso deseado, como se muestra en la Tabla 3. Para el uso práctico de las tablas, se determina la PA inicial del paciente (reflejado como A en la tabla), se elige el objetivo de PA (B en la tabla) y los fármacos y / o combinaciones capaces de obtener la disminución deseada de PA (C en la tabla) se pueden identificar, que en el presente caso iría desde la combinación doble de olmesartán 20 y amlodipino 10 a la triple asociación de enalapril 20, hidroclorotiazida (HCTZ) 12.5 y amlodipino 5.

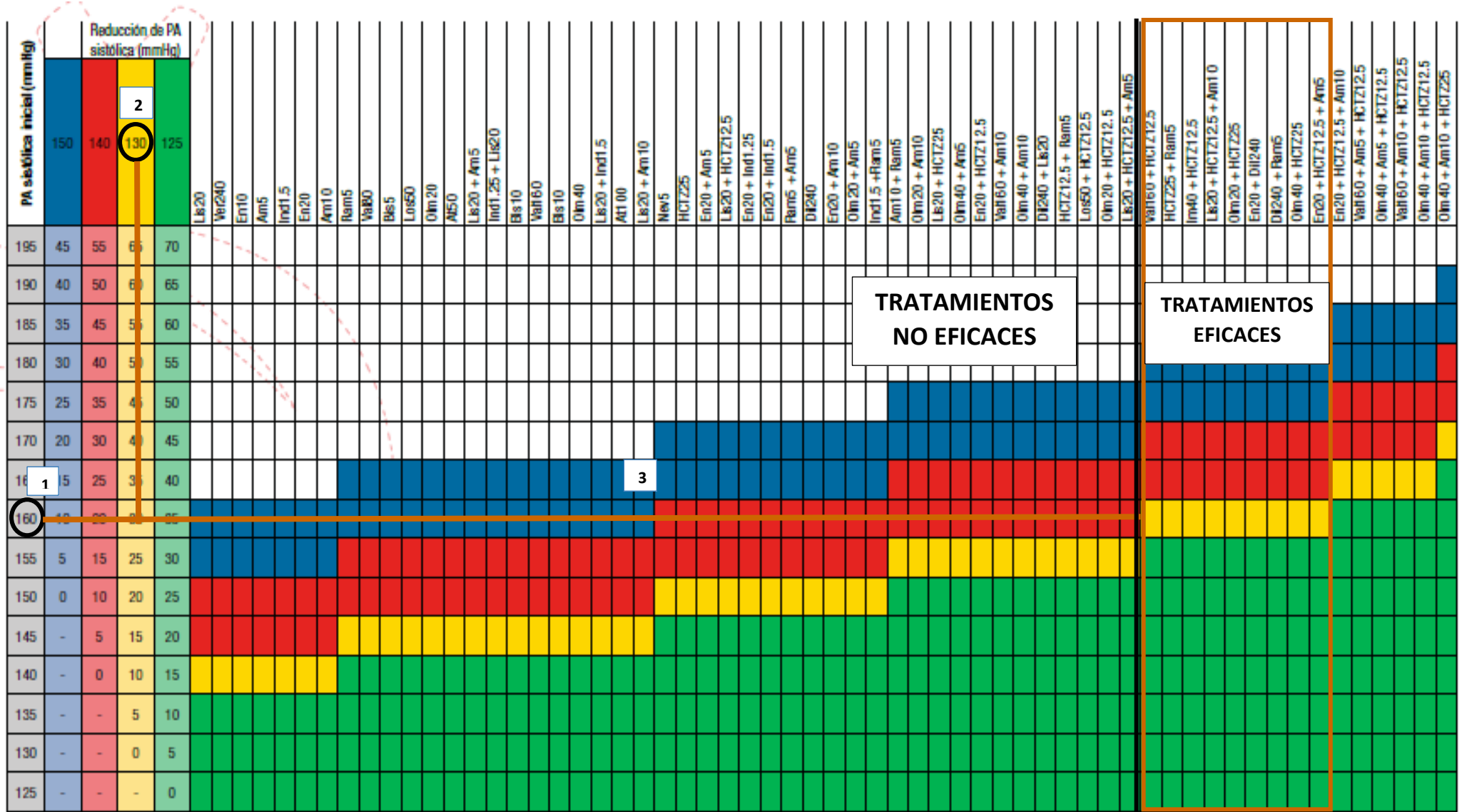


Tabla 3. Ejemplo práctico del manejo de las tablas. Paciente con PA sistólica basal 161 mmHg y PA sistólica objetivo 130 mmHg.

Lis: Lisinopril; *Ver*: Verapamil; *En*: Enalapril; *Am*: Amlodipino; *Ram*: Ramipril; *Val*: Valsartán; *Los*: Losartán; *Olm*: Olmesartán; *At*: Atenolol; *Ind*: Indapamida; *Bis*: Bisoprolol; *Nev*: Nebivolol; *HCTZ*: Hidroclorotiazida; *Dil*: Diltiazem;

En base a nuestros resultados, y como se muestra después de aplicar la ecuación de Law, ningún fármaco en monoterapia logra una reducción de PA sistólica > 20 mm Hg. De hecho, los más potentes en nuestro estudio, en monoterapia, son diltiazem a dosis altas de 240 mg, HCTZ a dosis de 25 mg, atenolol 100 mg y olmesartán 40 mg, que logran producir descensos medios de la PAS entre 13,22 mmHg y 18,24 mmHg.

Por otra parte, sólo dosis altas de olmesartán, nebivolol, HCTZ y diltiazem son capaces de producir una disminución en la PA diastólica > 10 mm Hg, entre 10,02 mmHg (olmesartán) y 12,64 mmHg (HCTZ). Por el contrario, la mayoría de las combinaciones garantizan una disminución de la PA sistólica > 20 mm Hg y de PA diastólica > 15 mmHg.

La combinación con mayor potencia en cuanto a la reducción de PA es la que agrupa a dosis altas de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida, que es la única capaz de producir una reducción de la PA sistólica superior a 40 mmHg.

4. Características de pacientes con mayores o menores reducciones de PA

En general, el sexo femenino y el IMC superior a 25 kg / m² se asociaron con reducciones en PA sistólica / PA diastólica mayores que la reducción media (-13.0 / - 9.8 mm Hg; rango intercuartil para PA sistólica, (IQR) 6.05 / y para PA diastólica IQR 3.57), mientras que la etnia afroamericana se asoció con una reducción de la PA menor que la reducción mediana.

Con respecto a las diferentes clases de drogas antihipertensivas, las mujeres mostraron reducciones de PA más pronunciadas con diuréticos tiazídicos (OR 1.04, IC 95% 1.02–1.06), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARAI) (1.04, 1.02–1.07) y con combinaciones de fármacos (1.06, 1.03–1.08; reducción mediana de la PA: -19.5 / -13.2 mm Hg; IQR PA sistólica 8.7 / IQR PA diastólica 4.5), en comparación con los hombres. No hubo diferencias significativas, sin embargo, con el uso de betabloqueantes, IECA o dihidropiridinas.

El IMC elevado se asoció con una mayor reducción de la PA con ARAI (OR para cada unidad por encima de 25 kg / m², 1,06, 1.02–1.11), bloqueadores de los canales de calcio (BCC) (1.05, 1.01–1.11) y combinaciones de medicamentos (1.05, 1.02–1.08), en comparación con pacientes con IMC normal. No se apreciaron diferencias en cuanto a betabloqueantes, tiazidas e IECA.

Por su parte, la etnia afroamericana mostró reducciones menores de la PA cuando se trató con betabloqueantes (OR 0.92, 0.84–0.99), en comparación con otras etnias, sin diferencias significativas en la respuesta a tiazidas, IECA, ARAI, calcioantagonistas y combinaciones.

Los resultados se expresan en la tabla 4.

| | Global | Diurético tiazídico | Beta-bloqueante | IECA | ARAI | DHP-CA | Combinaciones |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Mujeres (%) | 1.03 (1.01-1.04) | 1.04 (1.01-1.09) | 1.01 (0.99-1.03) | 1.01 (0.99-1.03) | 1.04 (1.02-1.07) | 1.01 (0.98-1.05) | 1.06 (1.03-1.08) |
| IMC (Kg/m ²)* | 1.04 (1.02-1.06) | 0.96 (0.90-1.03) | 0.97 (0.92-1.02) | 1.00 (0.95-1.06) | 1.06 (1.02-1.10) | 1.05 (1.01-1.11) | 1.05 (1.02-1.08) |
| Afro-Americano/ Afro-Caribeño | 0.97 (0.95-0.99) | 1.00 (0.91-1.10) | 0.92 (0.84-0.99) | 0.99 (0.96-1.04) | 0.99 (0.96-1.01) | 0.98 (0.94-1.02) | 0.99 (0.96-1.02) |

*Por cada unidad por encima de 25 Kg/m²

Reducción media de la presión arterial en monoterapia: -13.0/-9.8 mmHg (Rango intercuartil: PAS Q1: -16.0; Q3: -9.95/PAD Q1: -11.5; Q3: -7.93)

Reducción media de la presión arterial en combinaciones: -19.5 /-13.2 mmHg (Rango intercuartil: PAS Q1: -24.0; Q3: -15.3/PAD Q1: -15.3; Q3: -10.8)

Ajustado por: duración del estudio, enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus.

En negrita: p<0.05.

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARAII: Bloqueantes del receptor de la angiotensina; DHP-CA: Bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos;

IMC: Índice de masa corporal. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica.

Tabla 4. Características de los pacientes con una reducción de la presión arterial superior a la media de reducción de la presión arterial sistólica y diastólica: Análisis multivariado [OR (95% I.C.)]

DISCUSIÓN:

Nuestro estudio permite evaluar la reducción de la PA lograda con los fármacos que se utilizan con mayor frecuencia para el tratamiento de la HTA mediante meta-regresión bayesiana, y los resultados pueden aplicarse a una amplia población, independientemente de la dosis, la PA basal y la edad.

Los principales resultados de nuestra meta-regresión concuerdan, en parte, con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión, las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (ESH / ESC) y con el informe del Eighth Joint National Committee (JNC8) (87) en que las reducciones obtenidas con monoterapia son limitadas.

En nuestro estudio, esos valores son de 20 / 10mm Hg (para PA sistólica y PA diastólica, respectivamente), y para lograr mayores disminuciones de la PA se debe recomendar el uso de combinaciones. Los resultados de este estudio proporcionan el aval científico que respalda las recomendaciones de las mencionadas guías, que se derivaron, principalmente, de las opiniones de los expertos.

Además, las directrices NICE recomiendan abordaje farmacológico paso a paso, sin iniciar el tratamiento con combinaciones. (69) Esta posibilidad debería tener en cuenta que sólo unos pocos pacientes lograrán una disminución de la PA suficiente para alcanzar el objetivo y que la mayoría de los pacientes necesitarán una combinación de medicamentos.

Solo hay pocos estudios que comparen la eficacia de la mayoría fármacos antihipertensivos de uso común. El metaanálisis actual muestra resultados similares a los de Baguet et al. (64, 65) con respecto a HCTZ, amlodipino y enalapril, y diferentes reducciones de la PA para atenolol, lisinopril, verapamilo y diltiazem.

Sin embargo, esos estudios se realizaron como metanálisis simples, sin meta-regresión, y los resultados solo fueron ajustados por número de sujetos incluidos en cada ensayo, sin tener en cuenta otras variables importantes como la PA en el momento de inclusión en el estudio.

Además, nuestro estudio muestra la variabilidad en la potencia de los diferentes fármacos antihipertensivos para disminuir la PA sistólica, así como la PA diastólica. Estas diferencias son importantes y pueden alcanzar 9.3 y 6.0 mm Hg para PA sistólica y PA diastólica, respectivamente, cuando se comparan los fármacos más eficaces con los que producen una menor respuesta.

En el caso de las combinaciones, estas diferencias son mayores, alcanzando 14,6 y 13,1 mm Hg para PA sistólica y PA diastólica, respectivamente.

Aunque se observó un efecto antihipertensivo similar de la mayoría de las clases farmacológicas analizadas, las diferencias objetivadas entre medicamentos específicos de la misma familia probablemente se debe tener en cuenta para la selección del tratamiento. La recomendación general basada exclusivamente en una clase de fármacos podría provocar que se prescribiera un medicamento específico, que no fuera capaz de alcanzar el objetivo terapéutico, incluso con la mejor respuesta.

En comparación con otros agentes, las reducciones de PA más pequeñas observadas con verapamilo y lisinopril destacan cuando se analizan las respuestas al tratamiento según el fármaco.

Debe señalarse, como se ha informado previamente, que, en comparación con enalapril, la dosis de lisinopril que produce una reducción de la PA equivalente es aproximadamente doble y, por lo tanto, no pueden considerarse como fármacos equipotentes (87).

Por otro lado, no se observaron diferencias entre indapamida y HCTZ en nuestro estudio, a pesar de que algunos metaanálisis mostraron superioridad de indapamida. (64, 65).

En el mismo contexto, los fármacos que mostraron la mayor eficacia fueron bisoprolol y olmesartán, aunque con intervalos de confianza muy diferentes. El intervalo de confianza más amplio de bisoprolol implica una gran variabilidad en la respuesta individual, lo que puede aplicarse a la mayoría de betabloqueantes analizados. En cambio, olmesartán muestra un intervalo de confianza mucho más estrecho, lo que se traduce en una respuesta clínica más predecible de este medicamento. Este hecho se observa también comparando otros betabloqueantes (como atenolol y nebivolol) con los ARAII, lo que parece demostrar que la respuesta con ARAII puede precisarse con más certeza que la respuesta a los betabloqueantes, que es mucho más variable.

Al comparar los ARAII, los datos de este estudio están de acuerdo con los de un metanálisis realizado con 4892 pacientes que muestran que olmesartán tiene mayor eficacia en la reducción de la PA que losartán y valsartán. (88)

En general, cualquiera de las combinaciones de medicamentos evaluadas garantiza reducciones de la PA sistólica > 20 mm Hg y reducciones de PA diastólica > 10 mm Hg; y por lo tanto, pueden considerarse como la primera opción de tratamiento cuando se requiere una reducción de la PA

de tal magnitud. Sin embargo, algunas combinaciones logran mayores reducciones de PA que otras y esto también se debe tener en cuenta en el proceso de selección de medicamentos.

La reducción de la PA varía según ciertas características fenotípicas de la población, como el sexo, el IMC y el origen étnico. Cuando las características de los pacientes se analizaron globalmente, se observó una mejor respuesta antihipertensiva con las variables sexo femenino, IMC más alto y etnia caucásica, mientras que la etnia afroamericana y el peso normal se asociaron con una menor respuesta a los fármacos antihipertensivos.

Las mujeres experimentaron una mejor respuesta antihipertensiva en general, y específicamente a tiazidas, ARAI y combinaciones. Agarwal et al (60) también mostraron que las mujeres tenían una mejor respuesta antihipertensiva a combinaciones (tanto a calcioantagonistas más olmesartán como a diuréticos tiazídicos más olmesartán) que los hombres.

En cuanto a la obesidad, Weber et al (62) mostraron una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes obesos tratados con benazepril / HCTZ en comparación con pacientes con peso normal; estas diferencias desaparecieron cuando los pacientes fueron tratados con benazepril / amlodipino. Los resultados de la metaregresión actual muestran una asociación intensa entre el IMC por encima de 25 kg / m² y la reducción general de la PA, así como entre un IMC superior a 25 kg / m² y reducción de la PA específicamente con CA, ARAI y combinaciones.

Nuestros datos muestran que los pacientes con sobrepeso pueden beneficiarse especialmente al usar combinaciones de fármacos antihipertensivos, ya que responden mejor a este tipo de tratamiento, mostrando una respuesta hipotensora un 5% mayor que la mediana por cada aumento de la unidad de IMC con respecto a las personas con IMC normal, lo que permitiría lograr en pacientes obesos (IMC > 30 kg / m²) una respuesta hipotensora superior al 25%. Esta observación debería considerarse para el tratamiento de estos pacientes.

Por lo general, se recomienda iniciar una terapia antihipertensiva con combinaciones de drogas, no solo en hipertensión de grado 2, sino también en sujetos con alto riesgo cardiovascular asociado con la presencia de múltiples factores de riesgo, enfermedad renal crónica o enfermedad vascular subclínica. Según los resultados de este metaanálisis, esta recomendación probablemente debería extenderse a sujetos obesos.

El metaanálisis publicado por el Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration mostró que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) son más efectivos

que los CA en la reducción del riesgo cardiovascular de pacientes con IMC alto. (89) Los autores, sin embargo, no informaron datos sobre ARAll en la misma situación.

Nuestro estudio muestra un comportamiento neutral de los IECA con respecto a la reducción de la PA según el IMC. Este resultado no está del todo en desacuerdo con los del metaanálisis mencionado ya que a la misma reducción de la PA, los IECA pueden conducir a una mayor reducción del riesgo cardiovascular por medio de otros mecanismos fisiopatológicos.

Con respecto a la etnia, el uso de diuréticos o CA ha sido recomendado en pacientes afroamericanos. (67,87,90,91) por la menor respuesta de estos pacientes a los betabloqueantes y a los IECA / ARAll, así como una mayor reducción de la PA con diuréticos y CA. (57,60,61,92-94) La meta-regresión muestra un respuesta inferior a la mediana en pacientes afroamericanos tratados con betabloqueantes en comparación con otras etnias. Sin embargo, no se observó una disminución menor de la PA con IECA / ARAll, ni una respuesta mayor a tiazidas o CA. Estos resultados no respaldan las recomendaciones de las guías NICE, (69) guías de ESH, (67) o las recomendaciones del JNC-8 (87).

Nuestra metaregresión tenía algunas limitaciones: primero, los datos no eran individuales pero se correspondían con los obtenidos en cada uno de los ensayos incluidos; segundo, el análisis de las combinaciones se limitaba a combinaciones recientes, la mayoría con ARAll, ya que no pudimos encontrar suficientes estudios realizados con otras combinaciones de uso común como los IECA (enalapril o lisinopril) con HCTZ; y, finalmente, la estimación se realizó utilizando las dosis administradas medias, que no coinciden exactamente con las de las disponibles en la práctica clínica habitual, aunque están muy cerca.

Para evitar esta última limitación y favorecer la aplicación práctica de nuestro estudio, hemos transformado las dosis medias en dosis comercializadas mediante la ecuación de Law (84). Ello nos ha permitido agrupar los distintos fármacos y combinaciones en función de su eficacia antihipertensiva, clasificándolos en intervalos de 10 mmHg de reducción para la presión arterial sistólica y de 5 mmHg para la diastólica. De esta manera, se han configurado las 2 tablas donde, desde un punto de vista eminentemente práctico, se puede seleccionar con criterio qué fármaco o combinación utilizar en función de la PA basal y la PA objetivo.

Las tablas desarrolladas en nuestro estudio deberían permitir al facultativo conocer las diferentes opciones terapéuticas que puede utilizar para alcanzar el objetivo propuesto. Conociendo la PA basal del paciente y la PA objetivo, las tablas expresan las alternativas terapéuticas apropiadas que el clínico puede elegir basándose en otros aspectos como los beneficios demostrados por diferentes fármacos más allá del control de la PA: comorbilidades,

efectos secundarios, consideraciones farmacoeconómicas o aspectos fenotípicos que pueden predecir una mejor o peor respuesta. Este aspecto ha quedado demostrado por nuestro estudio y su importancia se ha reflejado en otras publicaciones (60, 62, 90, 91, 95).

Determinados fármacos de uso habitual en el tratamiento de la HTA, como clortalidona o nifedipino, no pudieron incluirse en nuestro estudio y, por tanto, no se hallan representados en las tablas, ya que se precisaban al menos 7 brazos de tratamiento para cada fármaco para poder realizar la metaregresión. No obstante todas las familias de fármacos antihipertensivos están representadas en las tablas, con más de un fármaco para cada una de ellas, lo que favorece que el clínico pueda elegir la familia y el fármaco concreto más adecuado para cada caso.

Las tablas certifican otros elementos interesantes. Como ya se expresó previamente, ningún fármaco en monoterapia es capaz de producir una reducción de la PAS > 20 mmHg, mientras que sólo olmesartán, nebivolol y diltiazem a altas dosis llegan a conseguir una disminución de PAD > 10 mm Hg. Por lo tanto, cuando se requiera un descenso de la PA de esa magnitud, recomendamos iniciar el tratamiento mediante el uso de combinaciones que, en general, garantizan una respuesta de suficiente intensidad como para alcanzar el objetivo.

Por último cabe remarcar dos aspectos prácticos a los que puede contribuir nuestro estudio. Por un lado, el uso con criterio de los fármacos que puedan permitir alcanzar el objetivo terapéutico debería ayudar a controlar en un corto espacio de tiempo las cifras de PA y ello puede traducirse en una reducción del riesgo cardiovascular, como ya ha apuntado algún estudio (70). Por otro lado, como ya se ha publicado (71) utilizar el fármaco o combinación adecuados y evitar, de esta forma, los cambios en la medicación, favorece la adherencia al tratamiento, que es uno de los factores decisivos para lograr un correcto control de la HTA.

CONCLUSIONES:

1. El efecto de los fármacos utilizados para el tratamiento de la HTA es previsible. Nuestros estudios demuestran que la PA media esperada la reducción en monoterapia es en general entre 10 y 15 mm Hg en PAS y entre 8 y 10 mm Hg en PAD. El uso de combinaciones de fármacos a dosis medias / altas logran reducciones de la PA que van de 20 a 25/10 a 15 mmHg, para PAS y PAD, respectivamente. Con monoterapia es muy poco probable que se alcancen reducciones de PAS / PAD superiores a 20/10 mmHg, respectivamente, por lo que cuando se precisen disminuciones de esa intensidad es preciso el uso de combinaciones.
2. Existen ciertas variables fenotípicas como el sexo, el IMC o la raza que modifican la respuesta a los fármacos antihipertensivos y que el clínico debe conocer a la hora de elegir con criterio el tratamiento a emplear.
3. Nuestro estudio permite una aplicación clínica práctica de los resultados del meta-análisis realizado, que convierte las dosis medias de los fármacos antihipertensivos en dosis de uso común. Como ya se mencionó, las características de la población analizada permiten aplicar los resultados a una amplia población de pacientes hipertensos, a diferencia de otros estudios previamente publicados y cuestionados por ser meta-análisis no ajustados por variables que modifican la respuesta, como la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) o el origen étnico. Esto impide su aplicación práctica a una amplia población de pacientes con HTA.
4. Las tablas desarrolladas en nuestro estudio deberían permitir al clínico tomar decisiones con criterio sobre el tratamiento que se utilizará para lograr el objetivo propuesto. Conociendo la PA del paciente y la PA objetivo, las tablas expresan las alternativas terapéuticas adecuadas que el facultativo puede elegir, teniendo en cuenta otros aspectos como los beneficios clínicos más allá del control de la PA demostrados por diferentes fármacos, comorbilidades, efectos secundarios, consideraciones farmacoeconómicas o aspectos fenotípicos que pueden predecir una mejor o peor respuesta. Todo ello debería permitir un rápido control de las cifras de PA y mejorar la adherencia terapéutica de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143–2152.
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanan F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968.
3. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet* 2014;383:1912–1919.
4. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A, Mancina G, Morganti A, Pontremoli R, Trimarco B, Zanchetti A, Volpe M. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1065–1074.
5. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, McGaughey M, Pletcher MA, Smith AE, Tang K, Yuan C, Brown JC, Friedman J, He J, Heuton KR, Holmberg M, Patel D, Reidy P, Carter A, Cercy K, Chapin A, Douwes-Schultz D, Frank T, Fullman N, Goettsch F, Liu PY, Nandakumar V, Reitsma MB, Reuter V, Sadat N, Sorensen RJD, Srinivasan V, Updike R, York H, Lopez A, Lozano R, Lim SS, Mokdad AH, Vollset SE, Murray CJL. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories using data from the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 16 October 2018. doi:10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
6. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615.
7. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.
8. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catala-Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shiue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317:165–182.

9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
10. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37–55.
11. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusuf K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanan F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S, INTERSTROKE Investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388:761–775.
12. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899–1911.
13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–2295.
14. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Yang JY, Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Ko MJ, Pai MF, Tu YK, Hung KY, Chien KL. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:792–799.
15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
16. Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Pressure*, 01 Jan 1998, 7(1):53-59.
17. Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, Jacovides A, Bernhardt DC, Cabrera WJ, Watanabe LA, Barragan J, Matadamas N, Mendiola A, Woo KS, Zhu JR, Mejia AD, Bunt T, Dumortier T, Smith RD. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. Losartan Trial Investigators. *Clinical Therapeutics*, 01 Oct 2000, 22(10):1186-1203.
18. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, Ruddy T, Adler E. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan in mild-to-moderate hypertension. Irbesartan/Losartan Study Investigators. *Am J Hypertens*. 1998 Apr;11(4 Pt 1):445-453.
19. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2001 Sep-Oct;3(5):283-91.

20. Coca A, Calvo C, García-Puig J, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of irbesartan and enalapril in adults with mild to moderate essential hypertension, as assessed by ambulatory blood pressure monitoring: the MAPAVEL Study (Monitorización Ambulatoria Presión Arterial APROVEL). *Clinical Therapeutics*. 2002 Jan;24(1):126-138.
21. Stumpe KO, Haworth D, Hoglund C, et al. Comparison of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan with atenolol for treatment of hypertension. *Blood Pressure*. 1998 Jan;7(1):31-37.
22. Oparil S, Barr E, Elkins M, et al. Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension. *Clinical Therapeutics*. 1996 Jul-Aug;18(4):608-625.
23. Chanudet X, De Champvallins M. Antihypertensive efficacy and tolerability of low-dose perindopril/indapamide combination compared with losartan in the treatment of essential hypertension. *Int J Clin Pract*. 2001 May;55(4):233-239.
24. Dahlöf B, Keller SE, Makris L, et al. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1995 Jun;8(6):578-583.
25. Bakris G, Gradman A, Reif M, et al. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 2001 Jan-Feb;3(1):16-21.
26. Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J, et al. Antihypertensive effects of amlodipine and hydrochlorothiazide in elderly patients with ambulatory hypertension. *Am J Hypertens* 1995 Dec; 8(12 Pt 1):1154-1159.
27. Conlin PR, Elkins M, Liss C, et al. A study of losartan, alone or with hydrochlorothiazide vs nifedipine GITS in elderly patients with diastolic hypertension. *J Hum Hypertens* 1998 Oct;12(10):693-699.
28. Chan P, Tomlinson B, Huang TY, et al. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997 Mar;37(3):253-257.
29. Oparil S, Guthrie R, Lewin AJ, et al. An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II-receptor blockers, irbesartan and losartan. *Irbesartan/Losartan Study Investigators. Clin Ther* 1998 May-Jun;20(3):398-409.
30. Roca-Cusachs A, Oigman W, Lepe L, et al. A randomized, double-blind comparison of the antihypertensive efficacy and safety of once-daily losartan compared to twice-daily captopril in mild to moderate essential hypertension. *Acta Cardiol* 1997 ;52(6):495-506.
31. Vidt DG, White WB, Ridley E, et al. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001 Jul;15(7):475-480.
32. White WB, Sica DA, Calhoun D, Mansoor GA, Anders RJ. Preventing increases in early-morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product with controlled onset extended release verapamil at bedtime versus enalapril, losartan, and placebo on arising. *Am Heart J* 2002 Oct;144(4):657-665.
33. Hegner G, Faust G, Freytag F, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared to hydrochlorothiazide. *Eur J Clin Pharmacol* 1997 ;52(3):173-177.

34. Corea L, Cardoni O, Fogari R, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1996 Sep;60(3):341-346.
35. Holwerda NJ, Fogari R, Angeli P, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J Hypertens* 1996 Sep;14(9):1147-1151.
36. Os I, Hotnes T, Dollerup J, Mogensen CE. Comparison of the combination of enalapril and a very low dose of hydrochlorothiazide with atenolol in patients with mild-to-moderate hypertension. Scandinavian Study Group. *Am J Hypertens* 1997 Aug;10(8):899-904.
37. Webb DJ, Hutcheson MJ, Robertson MP, et al. A comparison of atenolol and long-acting trimazosin in mild to moderate essential hypertension. *Scott Med J* 1985 Apr;30(2):106-110.
38. Beevers DG, Blackwood RA, Garnham S, et al. Comparison of lisinopril versus atenolol for mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1991 Jan;67(1):59-62.
39. Baez MA, Garg DC, Jallad NS, Weidler DJ. Antihypertensive effect of doxazosin in hypertensive patients: comparison with atenolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1986 ;21 Suppl 1:63S-67S.
40. Lijnen P, Fagard R, Staessen J, Amery A. Short-term double-blind comparison of doxazosin and atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988 Oct;12(4):461-466.
41. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001 Feb;19(2):343-350.
42. Dey HM, Soufer R, Hoffer P, Wackers FJ, Black HR. Comparison of nifedipine GITS and hydrochlorothiazide in the management of elderly patients with stage I-III diastolic hypertension. *Am J Hypertens* 1996 Jun;9(6):598-606.
43. Reisin E, Weir MR, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979).* 1997 Jul;30(1 Pt 1):140-145.
44. Zidek W, Spiecker C, Knaup G, Steindl L, Breuer HW. Comparison of the efficacy and safety of nifedipine coat-core versus amlodipine in the treatment of patients with mild-to-moderate essential hypertension. Hypertension Study Group. *Clin Ther* 1995 Jul-Aug;17(4):686-700.
45. Zanchetti A, Omboni S, La Commare P, De Cesaris R, Palatini P. Efficacy, tolerability, and impact on quality of life of long-term treatment with manidipine or amlodipine in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001 Oct;38(4):642-650.
46. Delles C, Klingbeil AU, Schneider MP, et al. Direct comparison of the effects of valsartan and amlodipine on renal hemodynamics in human essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003 Dec;16(12):1030-1035.
47. Fernández-Andrade C, Russo D, Iversen B, et al. Comparison of losartan and amlodipine in renally impaired hypertensive patients. *Kidney Int Supplement.* 1998 Dec;68:S120-4.
48. Phillips RA, Kloner RA, Grimm RH Jr, Weinberger M. The effects of amlodipine compared to losartan in patients with mild to moderately severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich, Conn.).* 2003 Jan-Feb;5(1):17-23.
49. Kloner RA, Weinberger M, Pool JL, et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. Comparison of Candesartan

- and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators. *Am J Cardiol* 2001 Mar;87(6):727-731.
50. Grimm RH Jr, Black H, Rowen R, et al. Amlodipine versus chlorthalidone versus placebo in the treatment of stage I isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2002 Jan;15(1 Pt 1):31-36.
 51. Zannad F, Bernaud CM, Fay R. Double-blind, randomized, multicentre comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24 h therapeutic coverage and beyond in patients with mild to moderate hypertension. General Physicians Investigators' Group. *J Hypertens* 1999 Jan;17(1):137-146.
 52. Romito R, Pansini MI, Perticone F, et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. *J Clin Hypertens (Greenwich, Conn.)*. 2003 Jul-Aug;5(4):249-253.
 53. Martina B, Lorz W, Frach B, Bart T, Battagay EJ. The effects of mibefradil and enalapril on 24-hour blood pressure control and left ventricular mass in patients with mild to moderate hypertension: double-blind, randomized trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999 Apr;33(4):647-651.
 54. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2000 Dec;356(9246):1949-1954.
 55. Materson BJ. Variability in response to antihypertensive drugs. *Hypertension*. 2004;43:1166–1167.
 56. Mokwe E, Ohmit SE, Nasser SA, Shafi T, Saunders E, Crook E, Dudley A, Flack JM. Determinants of blood pressure response to ACE-inhibitor monotherapy in black and white hypertensives: the ATIME trial. *Hypertension*. 2004; 43: 1202–1207.
 57. Materson BJ. Variability in response to antihypertensive drugs. *Am J Med* 2007;120(4 Suppl 1):S10–20.
 58. Campo C, Segura J, Ruilope LM. Factors Influencing the Systolic Blood Pressure Response to Drug Therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002 Jan-Feb; 4(1): 35–40.
 59. Gupta AK, Poulter NR, Dobson J, et al. Ethnic differences in blood pressure response to first and second-line antihypertensive therapies in patients randomized in the ASCOT trial. *Am J Hypertens* 2010;23: 1023–30.
 60. Agarwal R, Weir MR. Blood pressure response with fixed-dose combination therapy: comparing hydrochlorothiazide with amlodipine through individual-level meta analysis. *J Hypertens* 2013;31:1692–701.
 61. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141:614–27.
 62. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: sub analysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:537–45.
 63. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, and Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003 May 21;289(19):2534-44. doi: 10.1001/jama.289.19.2534.
 64. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:131–40.

65. Baguet JP, Legallicier B, Auquier P, et al. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig* 2007;27:735–53.
66. Peverill RE. Hypertension guidelines, meta-analyses and clinical trials: do we assume too much? *Med J Aust* 2005;182:82–4.
67. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104.
68. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Hypertension. 2018;71:1269–1324.
69. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guideline 136. August, 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.
70. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049–51.
71. Van Wijk BLG., Klungel OH, Heerdink ER et al. The association between compliance with antihypertensive drugs and modification of antihypertensive drug regimen. *J Hypertens* 2004; 22: 1831-1837.
72. Moser M. World Health Organization–International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension – do these differ from the U.S. recommendations? Which guidelines should the practicing physician follow? *J Clin Hypertens* 1999; 1:48–54.
73. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Stat Q* 1988; 41:155–178.
74. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26:60–69.
75. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the ‘rule of halves’ still valid? *J Hum Hypertens* 1997; 11:213–220.
76. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–34.
77. Thorlund K, Imberger G, Johnston BC, et al. Evolution of heterogeneity (I²) estimates and their 95% confidence intervals in large meta-analyses. *PLoS One* 2012;7:e39471.
78. Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177–88.
79. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.
80. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Group Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.

81. R Core team. The R project for statistical computing. R: A language and environment for statistical computing. 2014. <http://www.r-project.org/>. Accessed February 20, 2014.
82. The R-INLA project. Bayesian computing with INLA! <http://www.r-inla.org/>. Accessed March 30, 2014.
83. Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models using integrated nested Laplace approximations (with discussion). *J R Stat Soc* 2009;71(Series B):319–92.
84. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427–31.
85. Paz MA, De la Sierra A, Sáez M, et al. Treatment efficacy of antihypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM metaanalysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:1–8.
86. Paz MA, Farrerons M, Sáez M, et al. Treatment efficacy of antihypertensive drugs in monotherapy or combination (ATOM metaanalysis according to PRISMA statement); tables for the use of antihypertensive drugs in monotherapy or combination. *Medicine (Baltimore)*. 2019 98(15):e15010.
87. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
88. Wang L, Zhao JW, Liu B, et al. Antihypertensive effects of olmesartan compared with other angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:335–44.
89. Ying A, Arima H, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2015;385:867–74.
90. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:241–7.
91. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008–13.
92. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
93. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB, ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595–1608.
94. Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, Basile JN, Black HR, Dart R, Gupta AK, Hamilton BP, Einhorn PT, Haywood LJ, Jafri SZ, Louis GT, Whelton PK, Scott CL, Simmons DL, Stanford C, Davis BR. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008; 168:207–217.
95. Ying A, Arima H, Czernichow S, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a metaanalysis of randomized trials. *Lancet* 2015;385:867–74.

ANEXOS

ANEXO 1. Sintaxis utilizada en la búsqueda bibliográfica del estudio ATOM

("Drug generic name" [MeSH Terms] OR " Drug generic name" [All Fields] OR " Drug generic name" [Pharmacological Action]) AND (("blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure determination"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields] AND "determination"[All Fields]) OR "blood pressure determination"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR "arterial pressure"[MeSH Terms] OR ("arterial"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "arterial pressure"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields])) OR ("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields])) NOT (("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields]) OR ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields])) with active filters of "Human" [MeSH terms], "Clinical Trial" or "Randomized Controlled Trial" [ptyp] , English [lang];

ANEXO 2. Prueba de Egger. Sesgo de publicación

La hipótesis nula es que el término independiente en la regresión del efecto estandarizado (variable dependiente) vs. la precisión (variable explicativa), ponderado por la varianza, es igual a cero (NO sesgo de publicación)

p-valores del contraste de significación del estimador del término independiente (t de Student)

| Grupo farmacológico | PAS | PAD |
|----------------------------------|------------|------------|
| Diurético-Tiazídico | 0.731 | 0.331 |
| Beta-bloqueantes | 0.391 | 0.205 |
| Calcioantagonistas DHP | 0.754 | 0.305 |
| Calcioantagonistas no DHP | 0.276 | 0.282 |
| IECA | 0.204 | 0.196 |
| ARA 2 | 0.658 | 0.342 |
| Todos -Monoterapia | 0.123 | 0.191 |

p-valores del contraste de significación del estimador del término independiente (t de Student)

| Fármaco | PAS | PAD |
|--------------------------|------------|------------|
| Indapamida (r) | 0.272 | 0.656 |
| Hidroclorotiazida | 0.216 | 0.291 |
| Atenolol | 0.745 | 0.179 |
| Bisoprolol | 0.547 | 0.797 |
| Metroprolol | 0.163 | 0.122 |
| Nevibolol | 0.372 | 0.189 |
| Amlodipino | 0.801 | 0.722 |
| Felodipino | 0.417 | 0.636 |
| Lecardinipino | 0.296 | 0.328 |
| Nifedipino | 0.753 | 0.179 |
| Diltiazem | 0.220 | 0.193 |
| Verapamilo | 0.545 | 0.427 |
| Captopril | 0.367 | 0.766 |
| Enalapril | 0.401 | 0.194 |
| Lisinopril | 0.609 | 0.956 |
| Quinalapril | 0.333 | 0.276 |
| Ramipril | 0.589 | 0.635 |
| Espirapril | 0.625 | 0.268 |
| Trandolapril | 0.163 | 0.162 |
| Candesartán | 0.417 | 0.560 |
| Ibersartán | 0.622 | 0.822 |
| Losartán | 0.713 | 0.893 |
| Olmesartán | 0.981 | 0.174 |
| Telmisartán | 0.770 | 0.905 |
| Valsartán | 0.422 | 0.186 |

p-valores del contraste de significación del estimador del término independiente (t de Student)

| Combinación | PAS | PAD |
|-------------------------------|------------|------------|
| Felodipino/Metropolol | 0.390 | 0.249 |
| Losartán/HCTZ | 0.689 | 0.297 |
| Olmesartán/Amlodipino | 0.405 | 0.746 |
| Olmesartán/HCTZ | 0.430 | 0.986 |
| Perindopril/Indapamida | 0.388 | 0.520 |
| Valsartán/Amlodipino | 0.953 | 0.142 |
| Valsartán/HCTZ | 0.880 | 0.719 |
| Total - Combinaciones | 0.511 | 0.373 |

Cuando el valor p es inferior a 0.10 se considera que existe un riesgo elevado de sesgo de publicación (publication bias).

ANEXO 3. Intervalos en la reducción en la PA sistólica de los distintos fármacos y combinaciones.

| Active Ingredient | Dose (mg) | Systolic blood pressure reduction (mmHg) | | | | |
|-------------------|-----------|--|-------------|-------------|-------------|--------|
| | | ≤10,00 | 10,01-15,00 | 15,01-20,00 | 20,01-25,00 | >25,00 |
| Lisinopril | 20 | 4,38 | | | | |
| Verapamil | 240 | 6,56 | | | | |
| Enalapril | 10 | 7,30 | | | | |
| Amlodipine | 5 | 7,67 | | | | |
| Indapamide | 1,5 | 8,89 | | | | |
| Enalapril | 20 | 8,93 | | | | |
| Amlodipine | 10 | 9,36 | | | | |
| Ramipril | 5 | | 10,17 | | | |
| Valsartan | 80 | | 10,33 | | | |
| Bisoprolol | 5 | | 10,59 | | | |
| Losartan | 50 | | 10,67 | | | |
| Olmesartan | 20 | | 10,84 | | | |
| Atenolol | 50 | | 11,25 | | | |
| Lisinopril | 20 | | 12,05 | | | |
| Amlodipine | 5 | | | | | |
| Indapamide | 1,25 | | 12,76 | | | |
| Lisinopril | 20 | | | | | |
| Valsartan | 160 | | 12,81 | | | |
| Bisoprolol | 10 | | 12,95 | | | |
| Olmesartan | 40 | | 13,22 | | | |
| Lisinopril | 20 | | 13,27 | | | |
| Indapamide | 1,5 | | | | | |
| Atenolol | 100 | | 13,65 | | | |
| Lisinopril | 20 | | 13,74 | | | |
| Amlodipine | 10 | | | | | |

| | | | | | | |
|-------------|------|--|-------|-------|-------|--|
| Nebivolol | 5 | | 14,96 | | | |
| HCTZ | 25 | | | 15,85 | | |
| Enalapril | 20 | | | 16,60 | | |
| Amlodipinde | 5 | | | | | |
| Lisinopril | 20 | | | 17,24 | | |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Enalapril | 20 | | | 17,31 | | |
| Indapamide | 1,25 | | | | | |
| Enalapril | 20 | | | 17,82 | | |
| Indapamide | 1,5 | | | | | |
| Ramipril | 5 | | | 17,84 | | |
| Amlodipine | 5 | | | | | |
| Diltiazem | 240 | | | 18,24 | | |
| Enalapril | 20 | | | 18,29 | | |
| Amlodipine | 10 | | | | | |
| Olmesartan | 20 | | | 18,51 | | |
| Amlodipine | 5 | | | | | |
| Indapamide | 1,5 | | | 19,06 | | |
| Ramipril | 5 | | | | | |
| Amlodipinde | 10 | | | 19,53 | | |
| Ramipril | 5 | | | | | |
| Olmesartan | 20 | | | | 20,20 | |
| Amlodipine | 10 | | | | | |
| Lisinopril | 20 | | | | 20,23 | |
| HCTZ | 25 | | | | | |
| Valsartan | 160 | | | | 20,48 | |
| Amlodipine | 5 | | | | | |
| Olmesartan | 40 | | | | 20,89 | |
| Amlodipine | 5 | | | | | |
| Enalapril | 20 | | | | 21,79 | |

| | | | | | | |
|------------|------|--|--|--|-------|-------|
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Valsartan | 160 | | | | 22,17 | |
| Amlodipine | 10 | | | | | |
| Olmesartan | 40 | | | | 22,58 | |
| Amlodipine | 10 | | | | | |
| Diltiazem | 240 | | | | 22,62 | |
| Lisinopril | 20 | | | | | |
| HCTZ | 12,5 | | | | 23,03 | |
| Ramipril | 5 | | | | | |
| Losartan | 50 | | | | 23,53 | |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Olmesartan | 20 | | | | 23,70 | |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Lisinopril | 20 | | | | 24,91 | |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Amlodipine | 5 | | | | | |
| Valsartan | 160 | | | | | 25,67 |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| HCTZ | 25 | | | | | 26,02 |
| Ramipril | 5 | | | | | |
| Olmesartan | 40 | | | | | 26,08 |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Lisinopril | 20 | | | | | 26,60 |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Amlodipine | 10 | | | | | |
| Olmesartan | 20 | | | | | 26,69 |
| HCTZ | 25 | | | | | |
| Enalapril | 20 | | | | | 27,17 |
| Diltiazem | 240 | | | | | |
| Diltiazem | 240 | | | | | 28,41 |

| | | | | | | |
|------------|------|--|--|--|--|--------------|
| Ramipril | 5 | | | | | |
| Olmesartan | 40 | | | | | 29,07 |
| HCTZ | 25 | | | | | |
| Enalapril | 20 | | | | | 29,46 |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Amlodipine | 5 | | | | | |
| Enalapril | 20 | | | | | 31,15 |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Amlodipine | 10 | | | | | |
| Valsartan | 160 | | | | | 33,34 |
| Amlodipine | 5 | | | | | |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Olmesartan | 40 | | | | | 33,75 |
| Amlodipine | 5 | | | | | |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Valsartan | 160 | | | | | 35,03 |
| Amlodipine | 10 | | | | | |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Olmesartan | 40 | | | | | 35,44 |
| Amlodipine | 10 | | | | | |
| HCTZ | 12,5 | | | | | |
| Olmesartan | 40 | | | | | 38,43 |
| Amlodipine | 10 | | | | | |
| HCTZ | 25 | | | | | |

ANEXO 4. Transformación de dosis medias, según el estudio ATOM, en dosis comerciales. Monoterapia.

| <u>Ingrediente activo</u> | <u>Dosis comercial (mg)</u> | <u>Dosis media (mg)</u> | <u>Reducciones (mmHg)</u> | | <u>Reducciones ajustadas (mmHg)</u> | |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | | | <u>Sistólica</u> | <u>Diastólica</u> | <u>Sistólica</u> | <u>Diastólica</u> |
| Indapamide | 1,5 | 1,90 | 9,71 | 6,55 | 8,89 | 6,00 |
| HCTZ | 25 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 15,85 | 12,64 |
| Atenolol | 50 | 59,20 | 12,00 | 7,75 | 11,25 | 7,27 |
| | 100 | | | | 13,65 | 8,82 |
| Bisoprolol | 5 | 6,70 | 11,79 | 8,14 | 10,59 | 7,31 |
| | 10 | | | | 12,95 | 8,94 |
| Nevibolol | 5 | 4,60 | 14,46 | 10,22 | 14,96 | 10,40 |
| Amlodipine | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | 5,95 |
| | 10 | | | | 9,36 | 7,27 |
| Nifedipine | 20 | 23,80 | 11,94 | 8,82 | 11,18 | 8,26 |
| Diltiazem | 240 | 159,30 | 16,56 | 11,52 | 18,24 | 12,69 |
| Verapamil | 240 | 226,10 | 6,48 | 6,48 | 6,56 | 6,56 |
| Enalapril | 10 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 7,30 | 6,71 |
| | 20 | | | | 8,93 | 8,21 |
| Lisinopril | 10 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 3,52 | 2,59 |
| | 20 | | | | 4,38 | 3,22 |
| Ramipril | 5 | 5,50 | 10,55 | 8,09 | 10,17 | 7,80 |
| Olmesartan | 20 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 10,84 | 8,22 |
| | 40 | | | | 13,22 | 10,02 |
| Valsartan | 80 | 137,50 | 12,40 | 9,40 | 10,33 | 7,83 |
| | 160 | | | | 12,81 | 9,71 |
| Losartan | 50 | 62,50 | 11,60 | 9,10 | 10,67 | 8,37 |

ANEXO 5. Transformación de dosis medias, según el estudio ATOM, en dosis comerciales.
Combinaciones.

| Ingrediente activo | Dosis comercial (mg) | Dosis media (mg) | Reducciones (mmHg) | | Reducciones ajustadas (mmHg) | | | |
|--------------------|----------------------|------------------|--------------------|------------|------------------------------|-------|------------|-------|
| | | | Sistólica | Diastólica | Sistólica | | Diastólica | |
| Indapamide | 1,5 | 1,90 | 9,71 | 6,55 | 8,89 | 12,41 | 6,00 | 8,59 |
| Lisinopril | 10 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 3,52 | | 2,59 | |
| Valsartan | 80 | 137,50 | 12,40 | 9,40 | 10,33 | 19,69 | 7,83 | 15,10 |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | | 7,27 | |
| Indapamide | 1,25 | 1,90 | 9,71 | 6,55 | 8,38 | 12,76 | 5,65 | 8,87 |
| Lisinopril | 20 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 4,38 | | 3,22 | |
| Indapamide | 1,5 | 1,90 | 9,71 | 6,55 | 8,89 | 19,06 | 6,00 | 13,80 |
| Ramipril | 5 | 5,50 | 10,55 | 8,09 | 10,17 | | 7,80 | |
| Indapamide | 1,5 | 1,90 | 9,71 | 6,55 | 8,89 | 16,19 | 6,00 | 12,71 |
| Enalapril | 10 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 7,30 | | 6,71 | |
| Indapamide | 1,25 | 1,90 | 9,71 | 6,55 | 8,38 | 15,68 | 5,65 | 12,36 |
| Enalapril | 10 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 7,30 | | 6,71 | |
| Lisinopril | 20 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 4,38 | 13,27 | 3,22 | 9,22 |
| Indapamide | 1,5 | 1,90 | 9,71 | 6,55 | 8,89 | | 6,00 | |
| Lisinopril | 10 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 3,52 | 19,37 | 2,59 | 15,23 |
| HCTZ | 25 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 15,85 | | 12,64 | |
| Lisinopril | 20 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 4,38 | 17,24 | 3,22 | 13,48 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | 23,03 | 10,26 | 18,06 |
| Ramipril | 5 | 5,50 | 10,55 | 8,09 | 10,17 | | 7,80 | |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | 12,88 | 7,27 | 9,86 |
| Lisinopril | 10 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 3,52 | | 2,59 | |
| Lisinopril | 20 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 4,38 | 12,05 | 3,22 | 9,17 |
| Amlodipine | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | | 5,95 | |

| | | | | | | | | |
|------------|------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Lisinopril | 20 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 4,38 | 13,74 | 3,22 | 10,49 |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | | 7,27 | |
| Ramipril | 5 | 5,50 | 10,55 | 8,09 | 10,17 | 17,84 | 7,80 | 13,75 |
| Amlodipine | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | | 5,95 | |
| Diltiazem | 240 | 159,30 | 16,56 | 11,52 | 18,24 | 21,76 | 12,69 | 15,28 |
| Lisinopril | 10 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 3,52 | | 2,59 | |
| Diltiazem | 240 | 159,30 | 16,56 | 11,52 | 18,24 | 22,62 | 12,69 | 15,91 |
| Lisinopril | 20 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 4,38 | | 3,22 | |
| Diltiazem | 240 | 159,30 | 16,56 | 11,52 | 18,24 | 25,54 | 12,69 | 19,40 |
| Enalapril | 10 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 7,30 | | 6,71 | |
| Olmesartan | 20 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 10,84 | 23,70 | 8,22 | 18,48 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |
| Olmesartan | 20 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 10,84 | 18,51 | 8,22 | 14,17 |
| Amlodipine | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | | 5,95 | |
| Losartan | 50 | 62,50 | 11,60 | 9,10 | 10,67 | 23,53 | 8,37 | 18,63 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |
| Valsartan | 80 | 137,50 | 12,40 | 9,40 | 10,33 | 23,19 | 7,83 | 18,09 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |
| Valsartan | 80 | 137,50 | 12,40 | 9,40 | 10,33 | 18,00 | 7,83 | 13,78 |
| Amlodipine | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | | 5,95 | |
| Valsartan | 160 | 137,50 | 12,40 | 9,40 | 12,81 | 22,17 | 9,71 | 16,98 |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | | 7,27 | |
| Enalapril | 20 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 8,93 | 17,31 | 8,21 | 13,86 |
| Indapamide | 1,25 | 1,90 | 9,71 | 6,55 | 8,38 | | 5,65 | |
| Lisinopril | 20 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 4,38 | 20,23 | 3,22 | 15,86 |
| HCTZ | 25 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 15,85 | | 12,64 | |
| HCTZ | 25 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 15,85 | 26,02 | 12,64 | 20,44 |
| Ramipril | 5 | 5,50 | 10,55 | 8,09 | 10,17 | | 7,80 | |
| Enalapril | 20 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 8,93 | 21,79 | 8,21 | 18,47 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |

| | | | | | | | | |
|-------------|------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Amlodipinde | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | 19,53 | 7,27 | 15,07 |
| Ramipril | 5 | 5,50 | 10,55 | 8,09 | 10,17 | | 7,80 | |
| Enalapril | 20 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 8,93 | 16,60 | 8,21 | 14,16 |
| Amlodipinde | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | | 5,95 | |
| Diltiazem | 240 | 159,30 | 16,56 | 11,52 | 18,24 | 28,41 | 12,69 | 20,49 |
| Ramipril | 5 | 5,50 | 10,55 | 8,09 | 10,17 | | 7,80 | |
| Enalapril | 20 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 8,93 | 27,17 | 8,21 | 20,90 |
| Diltiazem | 240 | 159,30 | 16,56 | 11,52 | 18,24 | | 12,69 | |
| Enalapril | 20 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 8,93 | 17,82 | 8,21 | 14,21 |
| Indapamide | 1,5 | 1,90 | 9,71 | 6,55 | 8,89 | | 6,00 | |
| Enalapril | 20 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 8,93 | 18,29 | 8,21 | 15,48 |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | | 7,27 | |
| Olmesartan | 20 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 10,84 | 26,69 | 8,22 | 20,86 |
| HCTZ | 25 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 15,85 | | 12,64 | |
| Olmesartan | 40 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 13,22 | 26,08 | 10,02 | 20,28 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |
| Olmesartan | 20 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 10,84 | 20,20 | 8,22 | 15,49 |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | | 7,27 | |
| Olmesartan | 40 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 13,22 | 20,89 | 10,02 | 15,97 |
| Amlodipine | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | | 5,95 | |
| Valsartan | 160 | 137,50 | 12,40 | 9,40 | 12,81 | 25,67 | 9,71 | 19,97 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |
| Valsartan | 160 | 137,50 | 12,40 | 9,40 | 12,81 | 20,48 | 9,71 | 15,66 |
| Amlodipine | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | | 5,95 | |
| Olmesartan | 40 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 13,22 | 29,07 | 10,02 | 22,66 |
| HCTZ | 25 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 15,85 | | 12,64 | |
| Olmesartan | 40 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 13,22 | 22,58 | 10,02 | 17,29 |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | | 7,27 | |
| Lisinopril | 20 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 4,38 | 24,91 | 3,22 | 19,43 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |

| | | | | | | | | |
|------------|------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Amlodipine | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | | 5,95 | |
| Lisinopril | 20 | 17,60 | 4,26 | 3,13 | 4,38 | | 3,22 | |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | 26,60 | 10,26 | 20,75 |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | | 7,27 | |
| Enalapril | 20 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 8,93 | | 8,21 | |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | 29,46 | 10,26 | 24,42 |
| Amlodipine | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | | 5,95 | |
| Enalapril | 20 | 13,60 | 8,16 | 7,50 | 8,93 | | 8,21 | |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | 31,15 | 10,26 | 25,74 |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | | 7,27 | |
| Olmesartan | 40 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 13,22 | | 10,02 | |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | 38,43 | 7,27 | 29,93 |
| HCTZ | 25 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 15,85 | | 12,64 | |
| Olmesartan | 40 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 13,22 | | 10,02 | |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | 35,44 | 7,27 | 27,55 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |
| Olmesartan | 40 | 25,70 | 11,90 | 9,02 | 13,22 | | 10,02 | |
| Amlodipino | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | 33,75 | 5,95 | 26,23 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |
| Valsartan | 160 | 137,50 | 12,40 | 9,40 | 12,81 | | 9,71 | |
| Amlodipine | 5 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 7,67 | 33,34 | 5,95 | 25,92 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |
| Valsartan | 160 | 137,50 | 12,40 | 9,40 | 12,81 | | 9,71 | |
| Amlodipine | 10 | 6,60 | 8,49 | 6,59 | 9,36 | 35,03 | 7,27 | 27,24 |
| HCTZ | 12,5 | 19,10 | 14,93 | 11,90 | 12,86 | | 10,26 | |

ANEXO 6. ESTUDIOS INCLUIDOS

| Autor | Referencia | Pacientes incluidos | Edad media | Edad SD | PAS basal | SDPAS basal | PAS basal | SDPAS basal | Principio activo 1 | Principio activo 2 | Principio activo 3 | Dosis toma fármaco 1 | Dosis toma fármaco 2 | Dosis fármacos | Número tomas |
|--------------------------------------|------------|---------------------|------------|---------|-----------|-------------|-----------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------|--------------|
| Benz JR. Et al J Hum Hypertens. 1998 | A001 | 94 | 52 | 10,4 | 15,7 | 17,2 | 17,4 | 50,1 | placebo | | | 0 | | | 1 |
| | A001 | 99 | 52 | 10,2 | 15,3 | 17,7 | 17,5 | 49,1 | valsartan | | | 80 | | | 1 |
| | A001 | 99 | 52 | 10,5 | 15,3 | 17,5 | 17,5 | 48,1 | valsartan | | | 160 | | | 1 |
| | A001 | 100 | 52 | 11,4 | 15,3 | 17,6 | 17,2 | 45,1 | HCTZ | | | 12,5 | | | 1 |
| | A001 | 100 | 52 | 11,1 | 15,2 | 17,5 | 17,8 | 46,0 | HCTZ | | | 25 | | | 1 |
| | A001 | 96 | 52 | 11,9 | 15,3 | 17,4 | 17,1 | 49,1 | valsartan | HCTZ | | 80 | 12,5 | | 1 |
| | A001 | 97 | 53 | 11,3 | 15,4 | 17,5 | 17,5 | 45,1 | valsartan | HCTZ | | 80 | 25 | | 1 |
| | A001 | 92 | 51 | 11,2 | 15,4 | 17,2 | 17,0 | 46,0 | valsartan | HC | | 160 | 12,5 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|----|----------|------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|---------|--------------------|------------------|--|----------|----------|---|
| | | | | , 2 | | | , 4 | | | T Z | | | | |
| | A0 01 | 94 | 53 | 1 1 , 2 | 1 5 5 , 9 | 1 4, 8 | 1 0 1 , 4 | 4, 8 | valsar tan | H C T Z | | 160 | 25 | 1 |
| Chrysant SG. Et al Am J Hypertens. 2004 | A0 02 | 42 | 54 | 9 , 9 | 1 5 2 , 1 | | 1 0 3 , 4 | | place bo | | | 0 | | 1 |
| | A0 02 | 45 | 54 ,1 | 1 0 , 8 | 1 5 3 , 4 | | 1 0 3 | | HCTZ | | | 12, 5 | | 1 |
| | A0 02 | 43 | 54 ,7 | 1 0 , 5 | 1 5 5 , 9 | | 1 0 4 , 4 | | HCTZ | | | 25 | | 1 |
| | A0 02 | 39 | 49 ,9 | 1 0 , 9 | 1 5 3 , 6 | | 1 0 4 , 1 | | olme sarta n | | | 10 | | 1 |
| | A0 02 | 41 | 54 ,1 | 9 , 9 | 1 5 4 , 6 | | 1 0 3 , 2 | | olme sarta n | | | 20 | | 1 |
| | A0 02 | 45 | 54 ,4 | 1 1 , 2 | 1 5 2 , 9 | | 1 0 2 , 6 | | olme sarta n | | | 40 | | 1 |
| | A0 02 | 35 | 52 ,4 | 1 0 , 7 | 1 5 6 , 6 | | 1 0 4 | | olme sarta n | H C T Z | | 10 | 12, 5 | 1 |
| | A0 02 | 39 | 54 ,4 | 1 1 , 7 | 1 5 3 , 7 | | 1 0 3 , 8 | | olme sarta n | H C T Z | | 10 | 25 | 1 |
| | A0 02 | 44 | 52 ,3 | 1 0 , 2 | 1 5 2 | | 1 0 3 | | olme sarta n | H C T Z | | 20 | 12, 5 | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|----|----------|------------------|-----------------------|--|-----------------------|---------------------|--|--|--|----------|-----------|--|--|--|---|
| | | | | | , 3 | | , 1 | | | | | | | | | | |
| | A0 02 | 47 | 51 ,6 | 1 4 | 1 5 4 , 7 | | 1 0 3 , 8 | olme sarta n | H C T Z | | | 20 | 25 | | | | 1 |
| | A0 02 | 42 | 52 | 1 0 , 5 | 1 5 1 , 9 | | 1 0 3 , 9 | olme sarta n | H C T Z | | | 40 | 12, 5 | | | | 1 |
| | A0 02 | 40 | 51 ,7 | 1 1 , 6 | 1 5 3 , 6 | | 1 0 3 , 4 | olme sarta n | H C T Z | | | 40 | 25 | | | | 1 |
| Myers MG. Et al J Hypertens. 2000 | A0 03 | 61 | 56 | | 1 6 4 | | 1 0 2 | place bo | | | | 0 | | | | | 1 |
| | A0 03 | 65 | 55 | | 1 6 3 | | 1 0 2 | perin dopri l | in d a p a m i d a | | | 2 | 0,6 25 | | | | 1 |
| | A0 03 | 60 | 56 | | 1 6 1 | | 1 0 1 | inda pami da | | | | 1,2 5 | | | | | 1 |
| | A0 03 | 65 | 54 | | 1 5 9 | | 1 0 1 | perin dopri l | in d a p a m i d a | | | 2 | 1,2 5 | | | | 1 |
| | A0 03 | 61 | 54 | | 1 6 0 | | 1 0 1 | perin dopri l | in d a p a m i d a | | | 4 | 1,2 5 | | | | 1 |
| | A0 03 | 64 | 57 | | 1 6 4 | | 1 0 2 | perin dopri l | in d a | | | 8 | 1,2 5 | | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------|-----|------|-------|-------|------|-------|-----|-------------------|----------------------------|-----------|------|------|--|---|
| | | | | | | | | | | T Z | er ene | | | | |
| Papademetriou V. et al Am J Hypertens. 2006 | A006 | 86 | 54 | 12 | 152 | | 100 | | hidroclorotiazida | | | 6,25 | | | 1 |
| | A006 | 104 | 54 | 11 | 151 | | 100 | | hidroclorotiazida | | | 12,5 | | | 1 |
| | A006 | 48 | 53 | 9 | 151 | | 100 | | hidroclorotiazida | | | 25 | | | 1 |
| | A006 | 152 | 53 | 12 | 151 | | 100 | | placebo | | | 0 | | | 1 |
| Genthon R. et al Int J Clin Pharm Res. 1994 | A007 | 185 | 54,5 | 0,84 | 1,667 | | 1,022 | | ramipril | | | 2,5 | | | 1 |
| | A007 | 183 | 54,2 | 0,877 | 1,679 | | 1,022 | | hidroclorotiazida | | | 12,5 | | | 1 |
| | A007 | 167 | 56 | 0,84 | 1,675 | | 1,021 | | ramipril | H C T Z | | 2,5 | 12,5 | | 1 |
| Thijs L. et al . J Cardiovasc Pharmacol.1995 | A008 | 209 | 53 | 10 | 1,64 | 1,7 | 1,04 | 6 | ramipril | | | 5 | | | 1 |
| | A008 | 201 | 57 | 10 | 1,64 | 1,8 | 1,04 | 7 | ramipril | Pi re ta ni da | | 5 | 6 | | 1 |
| Guthrie R. et al Am J Hypertens. 1996 | A009 | 30 | 52 | 9,9 | 1,52 | 1,54 | 1,01 | 4,3 | placebo | | | 0 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------|-----|------|------|------|------|------|-----|-------------------|------|--|------|------|--|---|
| | A009 | 31 | 53 | 10,6 | 14,9 | 13,9 | 100 | 5 | placebo | | | 0 | | | 1 |
| Nash DT. Et al Current Med Res Opin. 2008 | A010 | 258 | 52,2 | 10,8 | 15,1 | 14,4 | 100 | 4,4 | placebo | | | 0 | | | 1 |
| | A010 | 267 | 52,6 | 11,8 | 15,2 | 14,2 | 100 | 4,2 | hidroclorotiazida | | | 12,5 | | | 1 |
| | A010 | 264 | 52,9 | 11,2 | 15,0 | 13,7 | 99,6 | 3,9 | hidroclorotiazida | | | 25 | | | 1 |
| | A010 | 263 | 52,2 | 10,9 | 15,1 | 13,9 | 99,9 | 4 | valsartan | | | 160 | | | 1 |
| | A010 | 261 | 53 | 10,6 | 15,1 | 13,5 | 99,8 | 4 | valsartan | HCTZ | | 160 | 12,5 | | 1 |
| Chrysant SG. Et al Arch Intern Med. 1994 | A011 | 81 | 53 | | 15,5 | | 103 | | placebo | | | 0 | | | 1 |
| | A011 | 85 | 54 | | 15,4 | | 104 | | lisinopril | | | 10 | | | 1 |
| | A011 | 87 | 54 | | 15,5 | | 103 | | hidroclorotiazida | | | 12,5 | | | 1 |
| | A011 | 84 | 53 | | 15,5 | | 104 | | hidroclorotiazida | | | 25 | | | 1 |
| | A011 | 85 | 51 | | 15,2 | | 104 | | lisinopril | HCTZ | | 10 | 12,5 | | 1 |
| | A011 | 83 | 53 | | 15,4 | | 104 | | lisinopril | HCTZ | | 10 | 25 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|-------------|----------------------------|--------------|-----------------------|---------|---------------------------|------------------------------------|----------|----|----|----|---|
| Kayanakis JG. Et al Br J Clin Pharmac. 1987 | A0 12 | 83 | 52 ,8 | 9 | 1 7 2 | | 1 0 2 , 5 | | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A0 12 | 41 | 55 ,1 | 1 , 7 | 1 7 , 6 , 6 | | 1 0 3 , 2 | | hidro cloro tiazida | | | 25 | | | 1 |
| Persson B. et al Eur J Clin Pharmacol.1 996 | A0 13 | 48 | 70 ,7 | | 1 7 2 | | 1 0 3 | | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A0 13 | 50 | 70 | | 1 7 1 | | 1 0 2 | | hidro cloro tiazida | | | 25 | | | 1 |
| Izzo JL Jr. Et al . J Clin Hypertens (Greenwich) . 2011 | A0 14 | 112 | 57 ,9 | 1 , 4 | 1 6 , 9 , 5 | 1 4, 7 | 1 0 , 4 | 7, 7 | olme sarta n | a m lo di pi n o | | 40 | 10 | | 1 |
| | A0 14 | 116 | 55 ,8 | 9 , 2 | 1 6 , 6 , 3 | 1 3 | 1 0 , 9 | 8 | olme sarta n | H C T Z | | 40 | 25 | | 1 |
| | A0 14 | 117 | 57 ,6 | 1 , 1 | 1 6 , 8 , 3 | 1 2, 5 | 1 0 , 1 | 6, 4 | olme sarta n | a m lo di pi n o | HC TZ | 40 | 10 | 25 | 1 |
| Andrejak M. et al Fundam Clin Pharmacol. 1991 | A0 15 | 82 | 52 ,4 | | 1 7 , 8 | | 1 0 5 , 4 | | perin dopri l | | | 4 | | | 1 |
| | A0 15 | 83 | 53 ,9 | | 1 7 , 1 , 1 | | 1 0 5 | | hidro cloro tiazida | a m il o ri de | | 50 | 5 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----|--------|----------------------------|--------------|-----------------------|---------|--------------------------------------|------------------|--|----------|----------|--|---|
| Hart W. et al J Hum Hypertens. 1991 | A0 16 | 98 | 71 | | 1 7 7 | | 1 0 7 | | lisino pril | | | 20 | | | 1 |
| | A0 16 | 97 | 71 | | 1 8 0 | | 1 0 6 | | lisino pril | H C T Z | | 20 | 12, 5 | | 1 |
| | A0 16 | 104 | 71 | | 1 7 5 | | 1 0 5 | | HCTZ | | | 12, 5 | | | 1 |
| Edes I. et al Clin Drugs Invest. 2009 | A0 17 | 92 | 53 | 1 1 | 1 5 3 , 8 | 1 1, 1 | 9 7 , 8 | 5, 1 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A0 17 | 486 | 53 | 1 0 | 1 5 4 | 1 3, 1 | 9 7 , 5 | 5, 6 | Cand esart an cilex etil | H C T Z | | 32 | 25 | | 1 |
| | A0 17 | 457 | 52 | 1 1 | 1 5 2 , 9 | 1 2, 8 | 9 7 , 4 | 5, 6 | Cand esart an cilex etil | | | 32 | | | 1 |
| | A0 17 | 464 | 51 | 1 0 | 1 5 3 3 , 2 | 1 3, 3 | 9 7 , 8 | 5, 5 | HCTZ | | | 25 | | | 1 |
| William B. White, J Clin Hypertens (Greenwich) . 2006 | A0 18 | 485 | 54 | 1 1 | 1 5 5 | 1 2 | 1 0 2 | 4 | Telm isart an | H C T Z | | 80 | 25 | | 1 |
| | A0 18 | 498 | 53 | 1 0 | 1 5 4 | 1 2 | 1 0 2 | 4 | Valsa rtan | H C T Z | | 160 | 25 | | 1 |
| | A0 18 | 126 | 53 | 1 1 | 1 5 5 | 1 3 | 1 0 2 | 4 | Place bo | | | | | | 1 |
| Romero R, J Cardiovasc Pharmacol, 1995 | A0 19 | 106 | 53 | | 1 6 8 , 4 | | 1 0 9 , 1 | | quin april | | | 20 | | | 1 |
| | A0 19 | 108 | 52 | | 1 6 7 | | 1 0 9 | | quin april | H C | | 20 | 12, 5 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|---------------|------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|---------------------------|------------------|--|----------|----------|--|---|
| | | | | | , | | , | | | T Z | | | | | |
| | A0 19 | 109 | 55 | | 1 6 7 | | 1 0 9 , 1 | | HCTZ | | | 12, 5 | | | 1 |
| Alan H. Gradman, Clinical Therapeutic s, 1999 | A0 20 | 123 | 54 | 1 | 1 4 9 , 3 | 1, 2 | 1 0 0 , 4 | 0, 4 | Epro sarta n | | | 6.2 5 | | | 1 |
| | A0 20 | 120 | 53 ,3 | 0 , 9 | 1 5 1 , 3 | 1, 3 | 1 0 1 , 2 | 0, 4 | Place bo | | | | | | 1 |
| Pool JL. Et al J Cardiovasc Pharmacol. 1987 | A0 21 | 162 | 52 .9 | | 1 4 8 .4 | | 9 8 .1 | | lisino pril | | | 20 | | | 1 |
| | A0 21 | 158 | 53 .1 | | 1 5 0 .7 | | 9 8 .6 | | hidro cloro tiazida | | | 12. 5 | | | 1 |
| | A0 21 | 74 | 53 .2 | | 1 4 6 .5 | | 9 7 .5 | | lisino pril | H C T Z | | 20 | 12, 5 | | 1 |
| Weissel M. et al J Cardiovasc Pharmacol. 1990 | A0 22 | 68 | 66 .1 | 4 7 0 | 1 7 0 | 1 4 | 1 0 1 | 5 | hidro cloro tiazida | | | 25 | | | 1 |
| | A0 22 | 66 | 65 .6 | 5 1 | 1 7 1 | 1 6 | 1 0 1 | 8 | felod ipino | | | 5 | | | 1 |
| Pareek A. et al Curr Med Res Opin. 2008 | A0 23 | 98 | 48 .4 9 | 1 2 9 8 | 1 4 9 4 7 | 7. 6 9 | 9 3 2 3 | 3. 6 2 | aten olol | | | 25 | | | 1 |
| | A0 23 | 100 | 46 .4 4 | 1 1 7 9 | 1 4 9 9 | 6. 9 9 | 9 3 8 1 | 4. 3 3 | clort alido na | | | 6.2 5 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|---------------|------------------|-----------------------|--------------|------------------|--------------|-------------------------------|------------------|--|----------|----------|--|---|
| | | | | | 4 3 | | | | | | | | | | |
| | A0 23 | 102 | 48 .9 8 | 1 0 8 3 | 1 4 9 6 6 | 7. 2 0 | 9 3 5 0 | 4. 4 8 | amlo dipin o | | | 2.5 | | | 1 |
| Neutel JM. Et al J Hum Hypertens. 2008 | A0 24 | 328 | 55 .1 | | 1 6 1 7 | | 9 7 5 | | irbes artan | H C T Z | | 150 | 12, 5 | | 1 |
| | A0 24 | 106 | 55 .3 | | 1 6 1 4 | | 9 7 9 | | irbes artan | | | 150 | | | 1 |
| | A0 24 | 104 | 56 .0 | | 1 6 2 | | 9 7 6 | | hidro cloro tiazi da | | | 12. 5 | | | 1 |
| Pordy RC. Et al Cardiology. 1994 | A0 25 | 94 | 53 .0 | 1 1 9 | | | 1 0 0 3 | | place bo | | | | | | 1 |
| | A0 25 | 97 | 53 .9 | 1 2 1 | | | 1 0 0 1 | | cilaz april | | | 0.5 | | | 1 |
| | A0 25 | 94 | 53 .9 | 1 2 1 | | | 1 0 0 3 | | cilaz april | | | 5 | | | 1 |
| | A0 25 | 92 | 53 .9 | 1 2 1 | | | 1 0 0 8 | | cilaz april | | | 10 | | | 1 |
| | A0 25 | 98 | 54 .7 | 1 1 7 | | | 1 0 0 9 | | hidro cloro tiazi da | | | 12. 5 | | | 1 |
| | A0 25 | 95 | 54 .7 | 1 1 7 | | | 9 9 9 | | hidro cloro tiazi da | | | 25 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|--------------|-------------------|-------------|-------------------|---|---------------------------|------------------|--|-----|----------|--|---|
| | A0 25 | 94 | 53 .9 | 1 2 .1 | | | 1 0 0 .2 | | cilaz april | H C T Z | | 0,5 | 12, 5 | | 1 |
| | A0 25 | 96 | 53 .9 | 1 2 .1 | | | 1 0 0 .2 | | cilaz april | H C T Z | | 0,5 | 25 | | 1 |
| | A0 25 | 92 | 53 .9 | 1 2 .1 | | | 9 9 .4 | | cilaz april | H C T Z | | 5 | | | 1 |
| | A0 25 | 93 | 53 .9 | 1 2 .1 | | | 1 0 0 .4 | | cilaz april | H C T Z | | 5 | 25 | | 1 |
| | A0 25 | 97 | 53 .9 | 1 2 .1 | | | 1 0 0 .5 | | cilaz april | H C T Z | | 10 | 12, 5 | | 1 |
| | A0 25 | 93 | 53 .9 | 1 2 .1 | | | 1 0 0 .7 | | cilaz april | H C T Z | | 10 | 25 | | 1 |
| Wikstrand J. et al . JAMA. 1986 | A0 26 | 281 | 66 .4 | 4 .4 | 1 8 6 | 1 8 8 | 1 0 8 | 6 | meto prolo l | | | 100 | | | 1 |
| | A0 26 | 281 | 67 .2 | 4 .7 | 1 8 8 | 1 8 8 | 1 0 8 | 7 | hidro cloro tiazida | | | 25 | | | 1 |
| Cocke TB. Et al J Clin Pharmacol. 1977 | A0 27 | 46 | | | 1 6 6 | | 1 0 5 | | triam teren o | H C T Z | | 50 | 25 | | 1 |
| | A0 27 | 46 | | | 1 6 6 | | 1 0 9 | | espi ronol actona | H C T Z | | 25 | 25 | | 1 |
| Schnaper HW. Et al Gerontology . 1987 | A0 28 | 93 | 70 .4 | 0 .5 | 1 6 6 .7 | | 9 3 .9 | | enal april | | | 10 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|-------------|-----------------------|--------------|-----------------------|---------|---------------------------|---------------------------------|--|----------|----------|--|---|
| | A0 28 | 81 | 69 .7 | 0 .6 | 1 6 6 .6 | | 9 3 .6 | | hidro cloro tiazida | | | 12. 5 | | | 1 |
| Ruilope LM. Et al Blood Press. 1996 | A0 29 | 80 | 52 .0 | | 1 6 4 | 1 8 | 1 0 6 | 7 | losar tan | P L A C E B O | | 50 | | | 1 |
| | A0 29 | 80 | 52 .3 | | 1 6 3 | 1 8 | 1 0 5 | 7 | losar tan | H C T Z | | 50 | 6,2 5 | | 1 |
| | A0 29 | 80 | 51 .1 | | 1 6 1 | 1 8 | 1 0 5 | 7 | losar tan | H C T Z | | 50 | 12, 5 | | 1 |
| | A0 29 | 80 | 52 .5 | | 1 6 7 | 1 7 | 1 0 6 | 7 | losar tan | H C T Z | | 50 | 25 | | 1 |
| Palú CD. Et al Current The Res. 1993 | A0 30 | 48 | | | 1 7 8 .8 | | 1 0 1 .8 | | lisino pril | | | 10 | | | 1 |
| | A0 30 | 48 | | | 1 7 4 .5 | | 1 0 1 .8 | | hidro cloro tiazida | | | 12, 5 | | | 1 |
| Burriss JF. Et al Arch Intern Med. 1989 | A0 31 | 93 | 51 | 1 | 1 6 1 | 1, 8 | 1 0 5 | 0, 5 | Beta xolol | | | 20 | | | 1 |
| | A0 31 | 93 | 51 | 1 , 2 | 1 6 1 | 2 | 1 0 5 | 0, 5 | Clort alido n | | | 25 | | | 1 |
| Schoenberg er JA. Et al . J Hypertens Suppl. 1995 | A0 32 | 140 | 54 | | 1 5 2 , 3 | 1 5 | 1 0 1 , 2 | 5, 3 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A0 32 | 142 | 52 | | 1 5 2 , 2 | 1 4, 4 | 1 0 0 , 9 | 4, 9 | HCTZ | | | 12, 5 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|-------------|----------------------------|--------------|------------------|---------|--------------------------|------------------|--|-----|----------|--|---|
| | A0 32 | 139 | 55 | | 1 5 2 , 2 | 1 5, 2 | 1 0 , 9 | 5 | Losar tan | | | 50 | | | 1 |
| | A0 32 | 144 | 53 | | 1 5 2 , 6 | 1 6, 6 | 1 0 , 2 | 5, 3 | Losar tan | H C T Z | | 50 | 6,2 5 | | 1 |
| | A0 32 | 138 | 53 | | 1 5 1 , 3 | 1 4, 2 | 1 0 , 7 | 5, 5 | Losar tan | H C T Z | | 50 | 12, 5 | | 1 |
| London G. et al Am J Hypertens. 2006 | A0 33 | 439 | 59 | 1 , 1 | 1 6 , 4 , 6 | 8, 5 | 9 6 , 3 | 8, 7 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A0 33 | 440 | 58 ,4 | 1 , 3 | 1 0 , 4 , 4 | 8, 4 | 9 6 , 5 | 8, 4 | Inda pami da SR | | | 1,5 | | | 1 |
| | A0 33 | 435 | 59 ,4 | 1 , 3 | 1 0 , 4 , 2 | 8, 4 | 9 6 , 7 | 7, 9 | Cand esart an | | | 8 | | | 1 |
| | A0 33 | 444 | 58 ,9 | 9 , 9 | 1 6 , 4 , 6 | 8, 4 | 9 7 , 1 | 8, 5 | Amlo dipin o | | | 5 | | | 1 |
| WH Frishman, Journal of Clinical Pharmacolo gy, 1995 | A0 34 | 150 | | | 1 5 1 , 8 | 1 3 | 1 0 , 6 | 4, 4 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A0 34 | 75 | | | 1 5 2 | 1 3, 2 | 1 0 , 4 | 3, 8 | Biso prolo l | | | 5 | | | 1 |
| | A0 34 | 151 | | | 1 4 9 , 9 | 1 3, 3 | 1 0 , 2 | 4, 2 | HCTZ | | | 25 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----|--|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|----------------------|---------------------------|----------|-----------|-----------|----|---|
| | A0 34 | 133 | | | 1 5 0 , 5 | 1 3, 4 | 1 0 , 7 | 4, 3 | | | | | | | |
| L. Widmann, European Journal of Clinical Pharmacolo gy, 1990 | A0 35 | 59 | 57 | | 1 6 7 | | 1 0 5 | | Carv edilo l | | | 25 | | 1 | |
| | A0 35 | 59 | 55 | | 1 6 8 | | 1 0 5 | | Aten olol | | | 50 | | 1 | |
| B.H. Meyer, Journal of Cardiovascul ar Pharmacolo gy, 1994 | A0 36 | 68 | 50 | | 1 5 7 , 1 | 1, 6 2 | 1 0 2 , 1 | 0, 6 6 | Tran dola pril | | | 2 | | 1 | |
| | A0 36 | 68 | 51 | | 1 6 0 , 4 | 1, 6 6 | 1 0 3 , 6 | 0, 7 8 | HCTZ | | | 2 | | 1 | |
| | A0 36 | 69 | 51 | | 1 5 9 , 5 | 1, 4 2 | 1 0 3 | 0, 6 2 | Tran dola pril | H C T Z | | 2 | 25 | 1 | |
| T. Lenz, European Heart Journal, 1994 | A0 37 | 120 | | | 1 7 3 , 5 | | 1 0 9 , 5 | | Quin april | | | 15 | | 1 | |
| | A0 37 | 124 | | | 1 6 9 , 8 | | 1 0 9 , 7 | | Quin april | H C T Z | | 15 | 18, 75 | 1 | |
| | A0 37 | 124 | | | 1 7 0 , 9 | | 1 0 9 , 2 | | HCTZ | | | 18, 75 | | 1 | |
| David A. Calhoun, Hypertensio n, 2009 | A0 38 | 583 | | | 1 6 9 , 6 | 1 4, 5 | 1 0 6 , 4 | 5, 1 | Amlo dipin o | V al s ar tan | HC TZ | 10 | 320 | 25 | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------|-----|-------|-------|---------|--------|-------|------|-----------------------|-----------|--|-----|-----|--|---|
| | A038 | 559 | | | 169,5 | 138 | 106,2 | 5,01 | Valsartan | HCTZ | | 320 | 25 | | 1 |
| | A038 | 568 | | | 169,6 | 137 | 106,6 | 5,01 | Amlo dipino | Valsartan | | 10 | 320 | | 1 |
| | A038 | 561 | | | 170,8 | 143 | 107,1 | 5,01 | Amlo dipino | HCTZ | | 10 | 25 | | 1 |
| Christen A. Zuschke, Clinical Therapeutics, 1999 | A039 | 91 | 54 | 11 | 150,1 | 141 | 100,2 | 3,09 | Candesartan cilexetil | | | 16 | | | 1 |
| | A039 | 94 | 53 | 12 | 151,9 | 136 | 99,8 | 4 | Candesartan cilexetil | | | 8 | | | 2 |
| | A039 | 92 | 53 | 11 | 152,8 | 155,5 | 99,9 | 3,4 | Placebo | | | | | | 1 |
| Flack JM. Et al J Hum Hypertens. 2009 | A040 | 286 | 52,9 | | 170,4 | 96 | 98,5 | 10,9 | Amlo dipino | Valsartan | | 5 | 160 | | 1 |
| | A040 | 286 | 53,6 | | 170,5 | 89 | 98,2 | 10,1 | Amlo dipino | | | 5 | | | 1 |
| Morisco, C. 1997 | A041 | 107 | 52,95 | 10,14 | 105,696 | 106,63 | 100,3 | 3,07 | Lecar nidipino | | | 10 | | | 1 |
| | A041 | 110 | 52,64 | 10 | 105,6 | 100,6 | 99,3 | 3,63 | Atenolol | | | 50 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------|-----|----------|------------------|-----------------------|--------------|-------------|---------|------------|--|--|----|--|---|
| | | | | , 1 | , 8 1 | 7 8 1 | 7 1 | | | | | | | |
| Bortel V. et al Am J Hypertens 2005 | A042 | 147 | 56 | 9 | 1 6 6 | 1 6 6 | 1 0 3 | 6 | Nevibolol | | | 5 | | 1 |
| | A042 | 151 | 56 | 8 | 6 5 | 1 8 2 | 1 0 2 | 5 | Losartan | | | 50 | | 1 |
| Czuriga I. et al Cardiovasc Drugs Ther 2003 | A043 | 138 | 50 | 8, 4 | 1 5 3 | 1 1, 7 | 9 9 | 3, 1 | Nevibolol | | | 5 | | 1 |
| | A043 | 135 | 49 | 8, 2 | 1 5 3 | 1 1, 5 | 1 0 0 | 3, 1 | Bisoprolol | | | 5 | | 1 |
| Wald DS. Et al Clin Ther. 2008 | A044 | 47 | 62 | 1 1 | 1 4 5 | | 8 2 | | atenolol | | | 25 | | 1 |
| | A044 | 47 | 62 | 1 1 | 1 4 5 | | 8 2 | | lisinopril | | | 5 | | 1 |
| Lacourcière Y. et al J Clin Pharmacol. 1992 | A045 | 26 | 51, 5 | 1 0 4 1 | 1 5 3 8 1 | 1 9 8 | 9 9 2 | 3, 6 | nebibolol | | | 5 | | 1 |
| | A045 | 25 | 53 | 7, 7 | 1 5 1 2 | 1 2, 3 | 9 9 7 | 2, 7 | nifedipino | | | 20 | | 2 |
| Toal CB. Et al Can J Cardiol. 1997 | A046 | 94 | 55 | 1 1 | 1 4 8 | 7, 8 | 9 8 7 | 3, 5 | placebo | | | 0 | | 1 |
| | A046 | 93 | 55 | 1 1 | 1 4 9 1 | 9, 3 | 9 8 4 | 3, 3 | nifedipino | | | 20 | | 1 |
| Van Bortel L, J Cardiovasc Pharmacol, 1993 | A047 | 32 | | | 1 6 5 | | 1 0 1 | | nebibolol | | | 5 | | 1 |
| Van Nueten L. et al J Hum | A048 | 32 | | | 1 6 5 | | 1 0 1 | | nebibolol | | | 5 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|----|----------|-------------|-----------------------|--------|-----------------------|---|--------------------|--------------------------------|--|-----|----|--|---|
| Hypertens. 1997 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | A0 48 | 83 | | | 1 5 8 , 8 | | 1 0 1 , 3 | | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A0 48 | 83 | | | 1 5 7 , 7 | | 1 0 0 , 9 | | nebi volol | | | 0,5 | | | 1 |
| | A0 48 | 87 | | | 1 6 0 , 9 | | 1 0 1 , 8 | | nebi volol | | | 1 | | | 1 |
| | A0 48 | 84 | | | 1 6 1 , 2 | | 1 0 1 , 8 | | nebi volol | | | 2,5 | | | 1 |
| | A0 48 | 86 | | | 1 6 0 , 3 | | 1 0 1 , 6 | | nebi volol | | | 5 | | | 1 |
| | A0 48 | 84 | | | 1 5 7 , 9 | | 1 0 1 , 2 | | nebi volol | | | 10 | | | 1 |
| Mazza A. et al Blood Press. 2002 | A0 49 | 81 | 70 ,1 | 5 , 1 | 1 6 1 | | 1 0 0 , 5 | | nebi volol | | | 5 | | | 1 |
| | A0 49 | 87 | 70 ,6 | 5 , 1 | 1 6 2 | | 1 0 0 | | amlo dipin o | | | 10 | | | 1 |
| Dahlöf B. et al J Cardiovasc Pharmacol | A0 50 | 48 | 56 | 9 | 1 6 3 | 1 4 | 1 0 3 | 4 | meto prolo l | fe lo di pi n o | | 100 | 10 | | 1 |
| | A0 50 | 47 | 55 | 8 | 1 6 4 | 1 6 | 1 0 2 | 5 | felod ipino | | | 10 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|----|----|---|-----------------------|--------|-----------------------|---|--------------------|----------------------------|--|-----|---|--|---|
| | A0 50 | 50 | 56 | 8 | 1 6 3 | 1 6 | 1 0 3 | 5 | meto prolo l | | | 100 | | | 1 |
| Hoffman J. et al J. Drug. Dev. 1991 | A0 51 | 62 | 52 | 7 | 1 7 6 | 1 2 | 1 0 5 | 5 | meto prolo l | fe lo di pi no | | 50 | 5 | | 1 |
| | A0 51 | 62 | 51 | 7 | 1 7 2 | 1 0 | 1 0 4 | 4 | felod ipino | | | 5 | | | 1 |
| | A0 51 | 62 | 53 | 7 | 1 7 0 | 8 | 1 0 2 | 4 | meto prolo l | | | 50 | | | 1 |
| Frishman WH. Et al Am J Hypertens. 2006 | A0 52 | 95 | | | 1 5 1 , 4 | | 9 9 , 3 | | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A0 52 | 88 | 54 | | 1 5 1 , 6 | | 9 9 , 7 | | meto prolo l | | | 25 | | | 1 |
| | A0 52 | 44 | 54 | | 1 5 1 , 9 | | 9 9 , 3 | | meto prolo l | | | 100 | | | 1 |
| | A0 52 | 90 | 54 | | 1 5 2 , 4 | | 1 0 0 , 3 | | meto prolo l | | | 400 | | | 1 |
| | A0 52 | 93 | 54 | | 1 5 4 , 2 | | 1 0 0 , 3 | | felod ipino | | | 2,5 | | | 1 |
| | A0 52 | 46 | 54 | | 1 5 3 , 7 | | 1 0 0 , 2 | | felod ipino | | | 10 | | | 1 |
| | A0 52 | 89 | 54 | | 1 5 2 , 9 | | 9 9 , 7 | | felod ipino | | | 20 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|----|----|--|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------------------------|--|-----|-----|--|---|
| | A0 52 | 88 | 54 | | 1 5 4 | 9 9 , 6 | meto prolo l | fe lo di pi no | | 25 | 2,5 | | 1 |
| | A0 52 | 45 | 54 | | 1 5 2 , 3 | 9 9 , 6 | meto prolo l | fe lo di pi no | | 25 | 10 | | 1 |
| | A0 52 | 43 | 54 | | 1 5 0 , 9 | 9 9 , 7 | meto prolo l | fe lo di pi no | | 25 | 20 | | 1 |
| | A0 52 | 51 | 54 | | 1 5 2 | 9 9 , 1 | meto prolo l | fe lo di pi no | | 100 | 2,5 | | 1 |
| | A0 52 | 93 | 54 | | 1 5 2 , 5 | 1 0 0 , 3 | meto prolo l | fe lo di pi no | | 100 | 10 | | 1 |
| | A0 52 | 47 | 54 | | 1 5 3 , 2 | 1 0 0 , 8 | meto prolo l | fe lo di pi no | | 100 | 20 | | 1 |
| | A0 52 | 46 | 54 | | 1 4 9 , 8 | 9 9 , 9 | meto prolo l | fe lo di pi no | | 400 | 2,5 | | 1 |
| | A0 52 | 45 | 54 | | 1 5 5 , 1 | 1 0 0 , 2 | meto prolo l | fe lo di pi no | | 400 | 10 | | 1 |
| | A0 52 | 84 | 54 | | 1 5 2 | 1 0 0 | meto prolo l | fe lo di | | 400 | 20 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------|-----|------|------|-------|------|------|-----|--------------------|--------------------------------------|--|-----|----|---|
| | | | | | , 8 | | , 2 | | | pi n o | | | | |
| Maclean D. et al Br J Clin Pharmacol. 1990 | A053 | 32 | 48,8 | 11,1 | 171 | | 108 | | placebo | | | 0 | | 1 |
| | A053 | 37 | 49,8 | 11,2 | 167 | | 107 | | atenolol | | | 50 | | 1 |
| Rosei EA. Et al Blood Press Suppl. 2003 | A054 | 36 | 50,1 | 8,2 | 159,3 | 13,7 | 101 | 5,1 | nebi volol | | | 5 | | 1 |
| | A054 | 32 | 48,3 | 9,6 | 156,4 | 14,5 | 98,6 | 3,1 | lisino pril | | | 20 | | 1 |
| Oparil S. et al Current The Res. 1980 | A055 | 34 | 54 | | 163 | | 103 | | timol ol | H C T Z | | 10 | 25 | 2 |
| | A055 | 33 | 48,8 | | 160 | | 105 | | timol ol | | | 10 | | 2 |
| Dietz R. et al . J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2008 | A056 | 231 | 55,8 | 1,9 | 117,6 | 12,3 | 99,7 | 3,8 | Aliski ren | | | 225 | | 1 |
| | A056 | 231 | 54,7 | 1,5 | 115,9 | 12,9 | 99,4 | 3,8 | Aten olol | | | 75 | | 1 |
| | A056 | 232 | 55,2 | 1,9 | 110,3 | 12,7 | 99,5 | 3,8 | Aliski ren | A t e n o l o l | | 225 | 75 | 1 |
| Uhlíř O. et al Drug Invest. 1991 | A057 | 67 | | | 157 | | 107 | | meto prolo l | | | 100 | | 2 |
| | A057 | 73 | | | 160 | | 106 | | nebi volol | | | 5 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|-------------|------------------|--------------|------------------|--------------|---------------------|--|--|-----|-----------|--|---|
| Klein G. et al J Clin Pharmacol. 1990 | A0 58 | 96 | 49 ,9 | 8 , 7 | 1 6 6 | 1 3 | 1 0 2 | 4 | aten olol | | | 50 | | | 1 |
| | A0 58 | 95 | 49 ,9 | 8 , 7 | 1 6 6 | 1 3 | 1 0 2 | 4 | aten olol | | | 100 | | | 1 |
| Havinga TK. Et al Neth J Med. 1991 | A0 59 | 62 | 51 | 8 | 1 7 0 | 1 9 | 1 0 7 | 8 | aten olol | | | 50 | | | 1 |
| | A0 59 | 63 | 53 | 9 | 1 7 0 | 2 0 | 1 0 7 | 7 | capt opril | | | 25 | | | 2 |
| Dahlöf B. et al Blood Press Suppl. 1993 | A0 60 | 54 | 56 | 9 | 1 6 3 | 1 4 | 1 0 3 | 4 | felod ipino | m e t o p r o l o l | | 10 | 100 | | 1 |
| | A0 60 | 53 | 55 | 8 | 1 6 4 | 1 6 | 1 0 2 | 5 | felod ipino | | | 10 | | | 1 |
| | A0 60 | 52 | 56 | 8 | 1 6 3 | 1 6 | 1 0 3 | 5 | meto prolo l | | | 100 | | | 1 |
| Mallion JM. Et al Clin Exp Hypertens. 2000 | A0 61 | 222 | 56 ,1 | 1 , 6 | 1 1 3 2 | 1 0, 5 | 1 0 0 9 | 4, 3 | perin dopri l | i n d a p a m i d a | | 2 | 0,6 25 | | 1 |
| | A0 61 | 224 | 55 ,5 | 1 , 4 | 1 0 3 4 | 1 1, 1 | 1 0 0 4 | 3, 8 | aten olol | | | 50 | | | 1 |
| Parrinello G. et al Clin Drugs Invest. 2009 | A0 62 | 36 | 51 | 1 2 | 1 5 4 | 1 6, 5 | 9 2 1 | 1 1, 6 | losar tan | | | 50 | | | 1 |
| | A0 62 | 36 | 49 | 1 1 | 1 5 6 | 1 5, 5 | 9 4 7 | 1 0, 6 | bisop rolol | | | 5 | | | 1 |
| Ravid M. et al Arch Intern Med. 1985 | A0 63 | 66 | | | 1 7 2 | | 1 0 9 | | aten olol | | | 100 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|---------------------------|------------------------------------|--|-----|----|--|--|--|---|
| | | | | | , | | , | | | | | | | | | | |
| | A0 63 | 66 | | | 1 7 2 , | | 1 0 9 , | | | | | 0 | | | | | 1 |
| | A0 63 | 68 | | | 1 7 0 , | | 1 0 9 , | | | | | 100 | | | | | 1 |
| | A0 63 | 68 | | | 1 7 0 , | | 1 0 9 , | | | | | 0 | | | | | 1 |
| Suzanne Oparil, Clinical Therapeutic s, 2010 | A0 64 | 628 | | | 1 6 8 , | 1 3, 5 , | 1 0 0 , | 7, 8 | Olme sarta n | A m lo di pi n o | | 40 | 10 | | | | 1 |
| | A0 64 | 637 | | | 1 6 9 , | 1 4, 9 , | 1 0 0 , | 8, 2 , | Olme sarta n | H C T Z | | 40 | 25 | | | | 1 |
| | A0 64 | 600 | | | 1 6 8 , | 1 4, 5 , | 1 0 1 , | 7, 6 , | Amlo dipin o | H C T Z | | 10 | 25 | | | | 1 |
| Finnerty FA Jr. Et al Angiology. 1976 | A0 65 | 26 | 42 .0 | | 1 5 2 .3 | | 1 0 4 .1 | | clort alido na | | | 50 | | | | | 2 |
| | A0 65 | 28 | 41 .0 | | 1 5 3 .1 | | 1 0 4 .5 | | hidro cloro tiazida | | | 100 | | | | | 2 |
| Gradman AH. Et al Clin Ther. 2002 | A0 66 | 173 | 52 .3 | 9 .8 8 | 1 5 9 .9 | 1 3. 5 9 | 1 0 7 .9 | 2. 7 8 | losar tan | H C T Z | | 100 | 25 | | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|--------------|------------------------|-------------------|------------------------|--------------|----------------------|------------------|--|----------|----------|--|---|
| | A0 66 | 184 | 53 .2 | 9 .2 7 | 1 6 0 7 .4 | 1 3. 7 6 | 1 0 8 6 .0 | 2. 7 6 | losar tan | H C T Z | | 100 | 12, 5 | | 1 |
| | A0 66 | 89 | 52 .8 | 9 .4 2 | 1 6 1 2 0 | 1 3. 8 2 | 1 0 8 1 | 3. 2 7 | place bo | | | | | | 1 |
| Mengden T. et al Eur J Clin Pharmacol. 1992 | A0 67 | 27 | | | 1 5 5 | 1 7 | 1 0 2 | 5 | nitre ndipi no | | | 20 | | | 1 |
| | A0 67 | 26 | | | 1 5 0 | 1 5 | 1 0 0 | 5 | bisop rolol | | | 10 | | | 1 |
| Nugent LW. Et al J Clin Pharmacol. 1987 | A0 68 | 62 | 49 | | 1 5 9 .6 | | 1 0 1 .5 | | enal april | | | 5 | | | 1 |
| | A0 68 | 67 | 53 | | 1 5 8 .3 | | 1 0 1 .2 | | meto prolo l | | | 50 | | | 1 |
| Talseth T. et al Am Heart J. 1988 | A0 69 | 110 | 51 ,2 | | 1 5 9 | | 1 0 4 | | Doxa zosin a | | | 6,3 | | | 1 |
| | A0 69 | 118 | 52 ,6 | | 1 6 1 | | 1 0 4 | | Aten olol | | | 66, 5 | | | 1 |
| Davidov ME. Et al Clin Cardiol. 1994 | A0 70 | 69 | 53 | 1 1 | 1 5 1 , 9 | 1, 8 | 9 9 , 4 | 0, 6 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A0 70 | 67 | 53 | 1 1 | 1 4 9 , 4 | 2, 1 | 1 0 0 , 2 | 0, 6 | Biso prolo l | | | 5 | | | 1 |
| | A0 70 | 69 | 53 | 1 0 | 1 4 6 , 6 | 2 | 1 0 0 | 0, 6 | Biso prolo l | | | 10 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|-------------|-----------------------------|--------------|---------------------------------|---------|------------------|--|--|-----------|--|--|---|
| | A0 70 | 71 | 54 | 1 1 | 1 4 9 , 4 | 2, 1 | 9 9 , 8 | 0, 6 | Biso pro l | | | 20 | | | 1 |
| Mark Greathouse, Clinical Investigatio ns, 2010 | A0 71 | 75 | 51 ,2 | 1 0 | 1 4 9 , 9 | 1 2, 5 | 9 8 , 7 | 3, 3 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A0 71 | 244 | 53 ,9 | 1 , 1 | 1 5 3, 1 , 8 | 1 3, 2 | 9 9 , 1 | 3, 8 | Nebi volol | | | 5 | | | 1 |
| | A0 71 | 244 | 53 ,8 | 1 , 2 | 1 5 3, 0 , 5 | 1 3, 1 | 9 8 , 9 | 4, 4 | Nebi volol | | | 10 | | | 1 |
| | A0 71 | 244 | 53 ,4 | 1 , 1 | 1 5 4, 1 , 9 | 1 4, 8 | 9 9 , 2 | 3, 7 | Nebi volol | | | 20 | | | 1 |
| N.K. Gostick, Current Medical Research and Opinion | A0 72 | 84 | 50 ,1 | | 1 6 5 , 6 | 2 | 1 0 7 1 5 , 9 | 0, 7 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A0 72 | 84 | 50 ,1 | | 1 6 5 , 6 | 2 | 1 0 7 1 5 , 9 | 0, 7 | Aten olol | | | 50 | | | 1 |
| | A0 72 | 84 | 50 ,1 | | 1 6 5 , 6 | 2 | 1 0 7 1 5 , 9 | 0, 7 | Aten olol | | | 100 | | | 1 |
| | A0 72 | 84 | 50 ,1 | | 1 6 5 , 6 | 2 | 1 0 7 1 5 , 9 | 0, 7 | Aten olol | | | 200 | | | 1 |
| Dahlöf B. et al Am J Hypertens. 1995 | A0 73 | 134 | 52 ,4 | | 1 5 6 , 9 | 1 9, 8 | 1 0 3 , 1 | 5, 8 | Losar tan | | | 65, 75 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|-------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|---------------------|----------------------------|--|-----------|----------|--|---|
| | A0 73 | 68 | 53 ,9 | | 1 6 0 , 2 | 1 6, 7 | 1 0 3 , 6 | 6, 1 | Aten olol | | | 64, 75 | | | 1 |
| Letellier P. et al J Hum Hypertens. 1994 | A0 74 | 57 | 53 ,8 | | 1 6 0 | | 1 0 1 | | perin dopri l | ni fe di pi no | | 8 | 20 | | 1 |
| | A0 74 | 53 | 56 ,8 | | 1 6 1 | | 1 0 1 | | perin dopri l | H C T Z | | 8 | 12, 5 | | 1 |
| Van Neuten L. et al Am J Ther. 1998 | A0 75 | 211 | 54 | | 1 6 1 | | 1 0 4 , 2 | | nebi volol | | | 5 | | | 1 |
| | A0 75 | 209 | 53 | | 1 6 0 | | 1 0 4 , 5 | | nifed ipino | | | 20 | | | 2 |
| Strocchi E. et al Clin. Ther. 1991 | A0 76 | 81 | 52 ,4 | 9 , 2 | 1 6 6 , 5 | 1 7, 1 | 1 0 8 , 5 | 1 1, 1 | enal april | | | 10 | | | 1 |
| | A0 76 | 81 | 52 ,4 | 9 , 2 | 1 6 6 , 5 | 1 7, 1 | 1 0 8 , 5 | 1 1, 1 | enal april | | | 20 | | | 1 |
| | A0 76 | 81 | 52 ,4 | 9 , 2 | 1 6 6 , 5 | 1 7, 1 | 1 0 8 , 5 | 1 1, 1 | enal april | H C T Z | | 20 | 12, 5 | | 1 |
| | A0 76 | 81 | 52 ,4 | 9 , 2 | 1 6 6 , 5 | 1 7, 1 | 1 0 8 , 5 | 1 1, 1 | enal april | H C T Z | | 40 | 25 | | 1 |
| Klein G. et al Blood Press. 1998 | A0 77 | 54 | 57 | 9 , 8 | 1 6 3 , 9 | 1 3, 9 | 1 0 2 , 3 | 5, 4 | felod ipino | m et o p r | | 10 | 100 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|------------------|---------------------------------|------------------|----------------------------|--------------|-----------------------|------------------|--|-----|----|--|---|
| | | | | | | | | | | ol ol | | | | | |
| | A0 77 | 55 | 55 ,1 | 1 0 , 8 | 1 6 3 , 4 , 6 | 1 3 4 | 1 0 2 , 5 | 5, 7 | capt opril | H C T Z | | 50 | 25 | | 1 |
| P.K. Zachariah, Journal of Cardiovascul ar Pharmacolo gy, 1987 | A0 78 | 118 | 53 | | 1 6 8 | | 1 1 1 | | Lisin opril | | | 40 | | | 1 |
| | A0 78 | 61 | 52 ,6 | | 1 6 8 | | 1 1 0 | | Met oprol ol | | | 100 | | | 1 |
| Elijah Saunders, Arch Intern Med, 1990 | A0 79 | 133 | | | 1 5 2 | 1 3 6 | 1 0 0 , 9 | 5, 9 | | | | | | | |
| | A0 79 | 131 | | | 1 5 0 , 2 | 1 5 4 | 1 0 0 , 4 | 5, 5 | | | | | | | |
| | A0 79 | 130 | | | 1 5 1 | 1 4 8 | 1 0 0 , 8 | 4, 6 | | | | | | | |
| Policicchio D. et al J. Cardiovasc. Pharm 1997 | A0 80 | 64 | 57 ,1 | 9 | 1 6 2 , 5 7 | 1 2 2 9 | 1 0 0 , 9 9 | 4, 6 2 | Lecar nidip ino | | | 10 | | | 1 |
| | A0 80 | 66 | 58 ,4 | 7 | 1 6 3 , 0 3 | 1 3 5 2 | 1 0 1 , 0 8 | 4, 4 6 | Nife dipin o | | | 20 | | | 2 |
| Romito R. et al J Clin Hypertens 2003 | A0 81 | 89 | 57 ,5 | 9 , 3 | 1 5 4 , 7 | 1 1 4 | 9 8 , 7 | 3, 4 | Lecar nidip ino | | | 10 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|-------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|---------|--------------------------------------|--|--|-----|--|--|---|
| | A0 81 | 79 | 55 ,6 | 8 , 3 | 1 5 , 1 | 1 1, 5 | 9 8 , 7 | 3 | Felo dipin o | | | 10 | | | 1 |
| | A0 81 | 82 | 58 ,4 | 8 , 6 | 1 5 , 1 | 1 2, 5 1 | 9 8 , 6 | 3, 2 | Nife dipin o | | | 30 | | | 1 |
| Kloner RA. Et al Am J Cardiol. 2001 | A0 82 | 123 | 53 | 1 1 | 1 4 4 , 9 | 1 4, 5 | 9 4 , 2 | 2, 9 | Cand esart an Cilex etil | | | 24 | | | 1 |
| | A0 82 | 128 | 54 | 1 3 | 1 4 5 , 8 | 1 3, 5 | 9 4 , 1 | 3 | Amlo dipin o | | | 7,5 | | | 1 |
| Ambrosioni E. et al J Hypertens. 1998 | A0 83 | 58 | 53 | 8 | 1 6 4 , 4 | 1 3, 5 | 1 0 2 , 5 | 5, 3 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A0 83 | 59 | 55 | 1 0 | 1 6 4 , 4 | 1 6, 2 | 1 0 1 , 2 | 4, 6 | Inda pami da | | | 2,5 | | | 1 |
| | A0 83 | 57 | 55 | 1 1 | 1 6 1 3 | 1 6, 3 | 1 0 1 | 4, 4 | Inda pami da SR | | | 1,5 | | | 1 |
| | A0 83 | 55 | 54 | 1 1 | 1 6 4 , 5 | 1 5 | 1 0 1 , 7 | 5, 5 | Inda pami da SR | | | 2 | | | 1 |
| | A0 83 | 56 | 53 | 1 0 | 1 6 1 , 8 | 1 6, 7 | 1 0 1 , 5 | 5 | Inda pami da SR | | | 2,5 | | | 1 |
| | A0 83 | 200 | 53 | 1 0 | 1 6 1 , 7 | 1 6 | 1 0 0 , 6 | 4 | Inda pami da SR | | | 1,5 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|------|-----|------|----|-------|-------|-------|------|-------------|-----------|--|-----|-----|--|---|---|
| | A083 | 205 | 57 | 10 | 164,4 | 157,5 | 1407 | 4,7 | Indapamida | | | 2,5 | | | 1 | |
| Philipp T. et al . Clin Ther. 2007 | A084 | 128 | 53,7 | | 151,6 | 125,7 | 995,4 | 3,72 | Placebo | | | | | | | 1 |
| | A084 | 127 | 55,3 | | 152,5 | 122,5 | 997,3 | 3,75 | Amlo dipino | Valsartan | | 5 | 320 | | 1 | |
| | A084 | 127 | 54,9 | | 153,3 | 130,7 | 995,4 | 3,59 | Amlo dipino | Valsartan | | 5 | 160 | | 1 | |
| | A084 | 128 | 54,2 | | 153,2 | 137,5 | 993,1 | 3,32 | Amlo dipino | Valsartan | | 5 | 80 | | 1 | |
| | A084 | 125 | 53,4 | | 153,3 | 136,8 | 996,4 | 3,48 | Amlo dipino | Valsartan | | 5 | 40 | | 1 | |
| | A084 | 129 | 55,1 | | 152,3 | 124,9 | 994,4 | 3,71 | Amlo dipino | Valsartan | | 2,5 | 320 | | 1 | |
| | A084 | 127 | 55,1 | | 152,1 | 122,9 | 992,2 | 3,42 | Amlo dipino | Valsartan | | 2,5 | 160 | | 1 | |
| | A084 | 130 | 54,1 | | 151,8 | 137,1 | 995,5 | 3,88 | Amlo dipino | Valsar | | 2,5 | 80 | | 1 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|--|-----------------------|-------------------|------------------|--------------|--------------------|-------------------------------|--|-----|-----|--|---|
| | | | | | | | | | | ta n | | | | | |
| | A0 84 | 129 | 54 ,5 | | 1 5 3 , 1 | 1 3, 2 1 | 9 9 , 6 | 3, 8 4 | Amlo dipin o | V al s ar ta n | | 2,5 | 40 | | 1 |
| | A0 84 | 128 | 53 ,8 | | 1 5 2 , 6 | 1 2, 7 | 9 9 | 3, 4 9 | Amlo dipin o | | | 5 | | | 1 |
| | A0 84 | 126 | 54 ,4 | | 1 5 3 , 9 | 1 2, 8 6 | 9 9 , 5 | 3, 7 3 | Amlo dipin o | | | 2,5 | | | 1 |
| | A0 84 | 128 | 56 ,8 | | 1 5 4 , 6 | 1 1, 4 1 | 9 9 , 3 | 3, 5 9 | Valsa rtan | | | 320 | | | 1 |
| | A0 84 | 128 | 53 | | 1 5 2 1 9 | 1 4, 1 | 9 8 , 9 | 3, 5 4 | Valsa rtan | | | 160 | | | 1 |
| | A0 84 | 124 | 53 ,1 | | 1 5 3 , 2 | 1 1, 6 3 | 9 9 , 2 | 3, 5 5 | Valsa rtan | | | 80 | | | 1 |
| | A0 84 | 127 | 55 | | 1 5 3 , 7 | 1 2, 5 6 | 9 9 , 2 | 3, 2 2 | Valsa rtan | | | 40 | | | 1 |
| | A0 84 | 209 | 58 | | 1 5 6 , 4 | 1 1, 5 | 9 9 | 3, 3 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A0 84 | 210 | 58 | | 1 5 7 , 2 | 1 2 | 9 9 , 2 | 3, 6 | Amlo dipin o | V al s ar ta n | | 10 | 320 | | 1 |
| | A0 84 | 209 | 56 ,7 | | 1 5 7 | 1 1, 5 | 9 9 | 3, 6 | Amlo dipin o | V al s | | 10 | 160 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|-------------|----------------------------|-------------------|-----------------------|---------|--------------------|------------------------------------|--|-----|----|--|---|
| | | | | | , 4 | | , 3 | | | ar tan | | | | | |
| | A0 84 | 207 | 55 ,4 | | 1 5 6 , 2 | 1 2, 6 6 | 9 8 , 8 | 3, 2 | Amlo dipin o | | | 10 | | | 1 |
| | A0 84 | 208 | 56 ,7 | | 1 5 7 , 5 | 1 1, 5 | 9 9 , 1 | 3, 6 | Valsa rtan | | | 320 | | | 1 |
| | A0 84 | 207 | 56 ,8 | | 1 5 5 , 6 | 1 1, 3 | 9 8 , 9 | 3, 3 | Valsa rtan | | | 160 | | | 1 |
| Malacco E. et al Int J Clin Pharmacol Ther. 2002 | A0 85 | 201 | 56 | 1 0 | 1 6 4 6 · 9 | 1 4. 6 | 1 0 1 · 9 | 7. 4 | benazepri l | a m lo di pi n o | | 10 | 5 | | 1 |
| | A0 85 | 196 | 57 | 1 1 | 1 6 3 · 2 | 1 5. 3 3 | 1 0 1 · 4 | 7. 6 | capt opril | H C T Z | | 50 | 25 | | 1 |
| Chrysant SG. Et al Clin Ther. 2008 | A0 86 | 161 | 53 ,8 | 1 1 | 1 6 2 , 9 | 1 6, 7 | 1 0 1 , 8 | 5, 9 | olme sarta n | | | 10 | | | 1 |
| | A0 86 | 161 | 53 ,6 | 1 , 8 | 1 0 4 , 1 | 1 6, 5 | 1 0 1 , 5 | 4, 6 | olme sarta n | | | 20 | | | 1 |
| | A0 86 | 162 | 53 ,9 | 1 , 6 | 1 0 2 , 8 | 1 5, 7 | 1 0 1 , 2 | 5, 1 | olme sarta n | | | 40 | | | 1 |
| | A0 86 | 161 | 53 ,4 | 1 , 4 | 1 6 2 , 6 | 1 7, 2 | 1 0 1 , 5 | 5, 2 | amlo dipin o | | | 5 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|---------|--------------------|--|--|----|----|--|---|
| | A0 86 | 163 | 54 ,1 | 1 0 , 6 | 1 6 3 , 5 | 1 5 9 | 1 0 1 , 6 | 4, 8 | amlo dipin o | | | 10 | | | 1 |
| | A0 86 | 163 | 53 ,7 | 1 1 , 8 | 1 6 5 , 5 | 1 5 6 | 1 0 2 , 1 | 5, 4 | olme sarta n | a m l o d i p i n o | | 10 | 5 | | 1 |
| | A0 86 | 161 | 54 ,3 | 1 0 , 9 | 1 6 3 , 8 | 1 4 9 | 1 0 1 , 7 | 5, 1 | olme sarta n | a m l o d i p i n o | | 20 | 5 | | 1 |
| | A0 86 | 162 | 53 ,7 | 1 1 , 3 | 1 6 1 , 7 | 1 4 8 | 1 0 0 , 9 | 4, 8 | olme sarta n | a m l o d i p i n o | | 40 | 5 | | 1 |
| | A0 86 | 162 | 54 ,3 | 1 0 , 5 | 1 6 2 , 5 | 1 5 6 | 1 0 1 , 4 | 5, 5 | olme sarta n | a m l o d i p i n o | | 10 | 10 | | 1 |
| | A0 86 | 160 | 54 ,3 | 1 1 , 6 | 1 6 4 , 1 | 1 4 9 | 1 0 1 , 2 | 4, 7 | olme sarta n | a m l o d i p i n o | | 20 | 10 | | 1 |
| | A0 86 | 162 | 54 ,1 | 1 2 , 2 | 1 6 5 , 7 | 1 6 7 | 1 0 2 , 4 | 5, 8 | olme sarta n | a m l o d i p i n o | | 40 | 0 | | 1 |
| | A0 86 | 162 | 54 ,7 | 1 0 , 9 | 1 6 6 | 1 7 6 | 1 0 2 | 4, 8 | place bo | | | 0 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|----|----------|-------------|-----------------------|--|-----------------------|------------|--|--|-----|----|--|--|---|
| | | | | | , 5 | | , 3 | | | | | | | | |
| DeQuattro V. et al Am J Hypertens. 1997 | A0 87 | 54 | | | 1 5 4 | | 1 0 0 | placebo | | | 0 | | | | 1 |
| | A0 87 | 35 | | | 1 4 8 | | 1 0 0 | verapamil | | | 120 | | | | 1 |
| | A0 87 | 57 | | | 1 5 3 | | 9 9 | verapamil | | | 180 | | | | 1 |
| | A0 87 | 48 | | | 1 5 0 | | 1 0 1 | verapamil | | | 240 | | | | 1 |
| Kuschnir E. et al Clin Ther. 1996 | A0 88 | 77 | 56 ,8 | 9 , 6 | 1 6 7 , 7 | | 1 0 6 , 3 | amlodipino | b e n a z e p r i l | | 5 | 20 | | | 1 |
| | A0 88 | 77 | 56 ,2 | 9 , 4 | 1 6 5 , 6 | | 1 0 6 , 5 | amlodipino | | | 5 | | | | 1 |
| | A0 88 | 77 | 57 ,2 | 9 , 5 | 1 6 6 , 4 | | 1 0 6 , 9 | placebo | | | 0 | | | | 1 |
| Levine JH. Et al Am J Hypertens. 1995 | A0 89 | 30 | 52 | | 1 5 0 , 4 | | 1 0 1 , 2 | verapamil | | | 120 | | | | 1 |
| | A0 89 | 31 | 56 | | 1 5 2 , 5 | | 1 0 2 , 5 | enalapril | | | 10 | | | | 1 |
| | A0 89 | 32 | 53 | | 1 5 1 | | 1 0 0 , 4 | verapamil | | | 240 | | | | 1 |
| | A0 89 | 29 | 53 | | 1 4 9 | | 1 0 0 | placebo | | | 0 | | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------|-----|------|------|-------|-----|------|-----|--------------|-------------|--|-----|----|--|---|
| | | | | | , | | , | | | | | | | | |
| Messerli F. et al Am J Hypertens. 1998 | A090 | 152 | 53,8 | | 153,6 | 134 | 105 | 4,5 | placebo | | | 0 | | | 1 |
| | A090 | 159 | 54,3 | | 151,8 | 148 | 101 | 5 | trandolapril | | | 4 | | | 1 |
| | A090 | 157 | 53,8 | | 151,1 | 146 | 100 | 4,7 | verapamil | | | 240 | | | 1 |
| Mancia G, J Hypertens, 2011 | A091 | 164 | 58,3 | 10,4 | 151,1 | 118 | 90,9 | 9,4 | nifedipino | Telmisartan | | 20 | 80 | | 1 |
| | A091 | 89 | 59,4 | 10,4 | 151,3 | 119 | 90,7 | 7,7 | nifedipino | | | 20 | | | 1 |
| | A091 | 74 | 59,3 | 9,4 | 151,7 | 118 | 92 | 9 | telmisartan | | | 80 | | | 1 |
| Lombardo D. et al J Cardiovasc Pharmacol. 1994 | A092 | 40 | 54,9 | | 177 | | 104 | | lacidipino | | | 4 | | | 1 |
| | A092 | 40 | 53 | | 179 | | 104 | | amlodipino | | | 10 | | | 1 |
| Predel H-G. et al J Hum Hypertens. 1994 | A093 | 145 | | | 171 | | 104 | | lisinopril | | | 20 | | | 1 |
| | A093 | 145 | | | 170 | | 104 | | nifedipino | | | 20 | | | 2 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------|-----|------|------|------|-----|-------|-----|--------------|------|--|--------|-------|--|---|
| Nicaise J. et al J Int Med Res. 1995 | A094 | 50 | | | 177 | 2 | 102 | 1 | diltiazem | | | 200 | | | 1 |
| | A094 | 48 | | | 178 | 2 | 103 | 1 | captopril | | | 12.5 | | | 1 |
| Chan JC. Et al J Hum Hypertens. 1995 | A095 | 89 | 70.4 | 4.5 | | | 102.0 | 5.6 | losartan | | | 50 | | | 1 |
| | A095 | 43 | 69.9 | 5.3 | | | 102.5 | 5.6 | felodipino | | | 5 | | | 1 |
| Leon AS. Et al Clin Ther. 1993 | A096 | 117 | 55 | 1.2 | 1.53 | 1.7 | 9.9 | 4 | enalapril | | | 5 | | | 1 |
| | A096 | 113 | 55 | 1.2 | 1.57 | 1.7 | 9.9 | 5 | nifedipino | | | 30 | | | 1 |
| Pool PE. Et al Pharmacotherapy. 1993 | A097 | 57 | 53.5 | 1.05 | 1.25 | 1.9 | 9.9 | 0.5 | Placebo | | | | | | 2 |
| | A097 | 67 | 56.1 | 1.07 | 1.61 | 1.9 | 9.7 | 0.4 | Diltiazem SR | HCTZ | | 120 | 12.5 | | 2 |
| | A097 | 63 | 55.4 | 9.2 | 1.52 | 1.7 | 9.7 | 0.3 | Diltiazem SR | | | 120 | | | 2 |
| | A097 | 67 | 52.7 | 1.06 | 1.34 | 2.2 | 1.02 | 0.5 | HCTZ | | | 12.5 | | | 2 |
| Ferdinand KC. Et al J Clin Hypertens. 2011 | A098 | 166 | 52 | 1.13 | 1.82 | 8.5 | 9.6 | 9.8 | Aliskiren | HCTZ | | 281.25 | 23.44 | | 1 |
| | A098 | 166 | 53.1 | 1.16 | 1.68 | 8 | 9.5 | 8.9 | Amlo dipino | | | 9.38 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|---------|---|--|--|-----------|--|--|---|
| | | | | | , | 1 | | | | | | | | | |
| Lederle RM. ET AL J Cardiovasc Pharmacol. 1991 | A0 99 | 68 | 54 ,8 | 1 0 | 1 6 1 , 4 | 1 3 | 9 3 | 3 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A0 99 | 73 | 54 ,9 | 1 1 | 1 6 1 , 3 | 1 3 | 9 3 | 3 | Nitre ndipi no | | | 10 | | | 1 |
| Corea L. et al Clin Pharmacol Ther. 1996 | A1 00 | 84 | 52 ,8 | 1 0 , 5 | 1 5 7 , 5 | 1 3 3 | 1 0 1 | 3, 7 | Valsa rtan | | | 80 | | | 1 |
| | A1 00 | 84 | 52 ,9 | 8 , 9 | 1 6 1 , 8 | 1 2, 8 | 1 0 1 , 8 | 4, 5 | Amlo dipin o | | | 5 | | | 1 |
| Cherubini A. et al Arch Gerontol Geriatr. 2003 | A1 01 | 84 | 74 | 8 | 1 6 6 , 6 | 1 1, 2 | 9 7 , 6 | 4, 6 | Lecar nidip ino | | | 51, 64 | | | 1 |
| | A1 01 | 93 | 74 | 7 | 1 6 7 , 8 | 1 1, 6 | 9 7 , 7 | 4, 4 | Lacid ipino | | | 2,3 5 | | | 1 |
| | A1 01 | 84 | 72 | 6 | 1 6 7 , 3 | 1 1, 1 | 9 7 , 2 | 4, 2 | Nife dipin o GITS | | | 33, 03 | | | 1 |
| Chrysant SG. Et al J Hum Hypertens. 2003 | A1 02 | 66 | 52 | | 1 5 4 , 2 | | 1 0 3 , 3 | | Place bo | | | | | | 1 |
| | A1 02 | 188 | 51 ,7 | | 1 5 4 , 9 | | 1 0 4 | | Olme sarta n med oxo mil | | | 20 | | | 1 |
| | A1 02 | 186 | 51 ,1 | | 1 5 5 | | 1 0 3 | | Amlo dipin o | | | 5 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------|-----|------|-----|-------|-------|-------|-----|---------------|------------|--|-------|----|--|---|
| | | | | | , | 1 | , | 8 | | | | | | | |
| Witchitz S. et al J Hum Hypertens. 1989 | A1 03 | 137 | 54 | 1 1 | 1 6 7 | 1 6 | 1 0 2 | 5 | Lisinopril | | | 20 | | | 1 |
| | A1 03 | 137 | 53 | 1 0 | 1 6 5 | 1 5 | 1 0 2 | 5 | Nifedipino SR | | | 20 | | | 2 |
| Ove K Andersson, Journal of Human Hypertension, 1999 | A1 04 | 58 | 56 | 9 | 1 6 6 | 1 6 | 1 0 0 | 6 | Felodipino | Metoprolol | | 5 | 50 | | 1 |
| | A1 04 | 59 | 55 | 1 1 | 1 6 3 | 1 5 | 1 0 1 | 5 | Enalapril | | | 10 | | | 1 |
| M.Heikki Frick, Journal of Internal Medicine, 1989 | A1 05 | 55 | 48 | | 1 5 9 | | 1 0 1 | | Amlo dipino | | | 1,2 5 | | | 1 |
| | A1 05 | 50 | 50,3 | | 1 5 9 | | 1 0 1 | | Amlo dipino | | | 2,5 | | | 1 |
| | A1 05 | 49 | 50,5 | | 1 6 5 | | 1 0 3 | | Amlo dipino | | | 5 | | | 1 |
| | A1 05 | 51 | 52,2 | | 1 5 9 | | 1 0 1 | | Placebo | | | | | | 1 |
| Alberto Zachetti, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2001 | A1 06 | 245 | 52,4 | 8 | 1 5 7 | 1 3 8 | 1 0 1 | 5,3 | Manidipino | | | 10 | | | 1 |
| | A1 06 | 244 | 54 | 9 | 1 5 2 | 1 2 8 | 1 0 9 | 5 | Amlo dipino | | | 5 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|----------------------|--|--|-----|--|---|
| | | | | | , | | , | | | | | | | |
| Suzanne Oparil, Clinical Therapeutics, 1996 | A107 | 97 | 55 | 13 | 153 | 155 | 101 | 5,3 | Losartan | | | 50 | | 1 |
| | A107 | 93 | 54 | 12 | 154 | 167 | 101 | 5,1 | Amlodipino | | | 5 | | 1 |
| Enrico Agabiti Rosei, Blood Pressure, 2005 | A108 | 134 | 54 | | 151 | 11 | 97 | 6 | Nifedipino GITS | | | 20 | | 1 |
| | A108 | 133 | 53 | | 151 | 11 | 96 | 6 | Enalapril | | | 20 | | 1 |
| Joel M Neutel, Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 2005 | A109 | 89 | 50,9 | 86 | 150 | 124 | 97 | 3,5 | Irbesartan | | | 150 | | 1 |
| | A109 | 92 | 51 | 9 | 149 | 128 | 98 | 3,7 | Amlodipino | | | 5 | | 1 |
| P.U. Feig, Clinical Therapeutics, 1993 | A110 | 61 | 55 | | 153 | | 99 | | Placebo | | | | | 1 |
| | A110 | 60 | 55 | | 151 | | 99 | | Nifedipino coat-core | | | 30 | | 1 |
| | A110 | 57 | 54 | | 152 | | 100 | | Nifedipino coat-core | | | 60 | | 1 |
| | A110 | 55 | 57 | | 155 | | 100 | | Nifedipino | | | 90 | | 1 |

| | | | | | | | | | coat- core | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------|---------------|--|--|-----|-----------|--|---|
| Richard F.Wright, The Journal of Clinical Hypertension, 2011 | A1 11 | 241 | 55 | 9 , 8 3 | 1 6 3 , 8 | 7, 0 3 | 9 7 , 1 6 | 7, 8 7 1 | Valsartan | A m l o d i p i n o | | 160 | 5 | | 1 |
| | A1 11 | 247 | 57 ,1 | 9 , 6 9 | 1 6 8 3 , 5 | 9, 0 3 | 9 7 , 6 | 7, 8 8 | Losartan | | | 100 | | | 1 |
| | A1 11 | 247 | 57 ,1 | 9 , 6 9 | 1 6 8 3 , 5 | 9, 0 3 | 9 7 , 6 | 7, 8 8 | Losartan | H C T Z | | 100 | 25 | | 1 |
| P. Gueret, Drugs, 1990 | A1 12 | 68 | 55 ,9 | | 1 6 9 , 7 | | 1 0 3 | | Enalapril | | | 20 | | | 1 |
| | A1 12 | 68 | 58 | | 1 6 8 , 9 | | 1 0 2 , 6 | | Nifedipino | | | 20 | | | 2 |
| Castaigne A. et al Clin Exp Hypertens. 1999 | A1 13 | 190 | 71 ,8 | 5 , 6 | 1 7 1 , 6 | 1 0, 1 7 , 9 | 9 5 , 9 | 8, 8 | placebo | | | 0 | | | 1 |
| | A1 13 | 193 | 72 ,9 | 5 , 3 | 1 7 1 4 , 1 | 1 1, 4 , 1 | 9 5 , 1 | 7, 7 | perindopril | i n d a p a m i d a | | 2 | 0,6 25 | | 1 |
| Rump LC. Et al J Hum Hypertens. 2006 | A1 14 | 315 | | | 1 6 9 , 7 | 8, 7 | 1 0 4 , 7 | 3, 8 | olmesartan | H C T Z | | 20 | 12, 5 | | 1 |
| | A1 14 | 314 | | | 1 6 9 | 8, 4 | 1 0 4 | 3, 4 | losartan | H C T Z | | 50 | 12, 5 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|--|-----------------------|--|------------------|--|---------------|------------------|--|----------|----------|--|---|
| | | | | | , 3 | | , 4 | | | | | | | | |
| Villamil A. et al J Hypertens. 2007 | A1 15 | 195 | 54 ,4 | | 1 5 2 , 7 | | 9 9 , 3 | | Place bo | | | | | | 1 |
| | A1 15 | 184 | 55 | | 1 5 3 , 2 | | 9 9 , 4 | | Aliski ren | | | 75 | | | 1 |
| | A1 15 | 185 | 53 ,5 | | 1 5 3 , 4 | | 9 8 , 8 | | Aliski ren | | | 150 | | | 1 |
| | A1 15 | 183 | 54 ,2 | | 1 5 4 , 4 | | 9 9 , 3 | | Aliski ren | | | 300 | | | 1 |
| | A1 15 | 194 | 55 ,2 | | 1 5 3 , 4 | | 9 9 , 3 | | HCTZ | | | 6,2 5 | | | 1 |
| | A1 15 | 188 | 55 ,4 | | 1 5 3 , 4 | | 9 9 , 1 | | HCTZ | | | 12, 5 | | | 1 |
| | A1 15 | 176 | 55 ,1 | | 1 5 4 , 5 | | 9 9 , 1 | | HCTZ | | | 25 | | | 1 |
| | A1 15 | 188 | 55 ,1 | | 1 5 4 , 5 | | 9 8 , 9 | | Aliski ren | H C T Z | | 75 | 6,2 5 | | 1 |
| | A1 15 | 193 | 54 ,4 | | 1 5 4 | | 1 0 0 | | Aliski ren | H C T Z | | 75 | 12, 5 | | 1 |
| | A1 15 | 186 | 54 ,7 | | 1 5 2 , 9 | | 9 9 | | Aliski ren | H C T Z | | 75 | 25 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|----------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|---------|----------------|------------------|--|-----|----------|--|---|
| | A1 15 | 176 | 53 ,9 | | 1 5 3 , 3 | | 9 9 | | Aliski ren | H C T Z | | 150 | 6,2 5 | | 1 |
| | A1 15 | 186 | 54 ,7 | | 1 5 4 , 1 | | 9 9 , 1 | | Aliski ren | H C T Z | | 150 | 12, 5 | | 1 |
| | A1 15 | 188 | 53 ,7 | | 1 5 3 , 2 | | 9 8 , 4 | | Aliski ren | H C T Z | | 150 | 25 | | 1 |
| | A1 15 | 181 | 55 ,5 | | 1 5 3 , 2 | | 9 9 , 5 | | Aliski ren | H C T Z | | 300 | 12, 5 | | 1 |
| | A1 15 | 173 | 54 ,8 | | 1 5 4 , 6 | | 9 9 , 3 | | Aliski ren | H C T Z | | 300 | 25 | | 1 |
| Waeber B. et al Am J Hypertens. 1999 | A1 16 | 304 | 51 | 1 0 , 7 , 2 | 1 5 7 3 1 | 1 5, 3 | 1 0 1 | 4, 4 | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A1 16 | 321 | 52 ,4 | 1 0 , 2 | 1 5 8 4 | 1 5, 4 | 1 0 0 , 9 | 4, 6 | enal april | | | 10 | | | 1 |
| Guitard C. et al Blood Press Suppl. 1994 | A1 17 | 64 | 57 | 1 1 | 1 6 7 | 1 1 | 1 0 5 | 3 | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A1 17 | 66 | 58 | 1 1 1 | 1 7 2 1 | 1 2 | 1 0 6 | 4 | espir april | | | 6 | | | 1 |
| | A1 17 | 64 | 58 | 9 | 1 6 8 | 1 4 | 1 0 5 | 4 | espir april | | | 12 | | | 1 |
| | A1 17 | 66 | 58 | 1 1 | 1 7 0 | 1 2 | 1 0 6 | 4 | espir april | | | 24 | | | 1 |
| Vreugdenhil G. et al | A1 18 | 25 | | | 1 6 8 | | 1 0 6 | | espir april | | | 3 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|---------|----------------------|--|--|-----|--|---|
| Blood Press Suppl. 1994 | | | | | | | | | | | | | | |
| | A1 18 | 27 | | | 1 6 4 | | 1 0 5 | | espir april | | | 12 | | 1 |
| Carlsen J.E. et al Drug Investigatio n. 1991 | A1 19 | 133 | 53 | | 1 6 5 | | 1 0 3 | | espir april | | | 24 | | 1 |
| | A1 19 | 133 | 54 | | 1 6 3 | | 1 0 4 | | nitre ndipi no | | | 40 | | 1 |
| Koenig W. et al Drug Investigatio n 1992 | A1 20 | 59 | 55 | 1 0 , 9 | 1 7 3 , 8 | 1 2, 3 | 1 0 4 , 1 | 5, 4 | rami pril | | | 2,5 | | 1 |
| | A1 20 | 57 | 56 | 1 0 | 1 7 1 , 8 | 1 2, 8 | 1 0 3 | 5, 6 | lisino pril | | | 10 | | 1 |
| | A1 20 | 36 | 55 | 9 , 3 | 1 6 8 , 3 | 1 1 | 1 0 2 , 7 | 5, 2 | lisino pril | | | 5 | | 1 |
| Ruddy MC. Et al Pharmacoth erapy. 1993 | A1 21 | 28 | 50 ,3 | | 1 5 1 , 7 | | 1 0 3 , 6 | | rami pril | | | 2,5 | | 1 |
| | A1 21 | 27 | 51 ,3 | | 1 5 5 , 2 | | 1 0 3 , 8 | | rami pril | | | 5 | | 1 |
| | A1 21 | 26 | 51 ,9 | | 1 5 6 , 7 | | 1 0 4 , 3 | | rami pril | | | 10 | | 1 |
| | A1 21 | 26 | 53 | | 1 5 9 , 5 | | 1 0 4 , 5 | | enal april | | | 5 | | 1 |
| | A1 21 | 25 | 51 ,6 | | 1 5 6 | | 1 0 4 | | enal april | | | 10 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|---------|----------------|------------------|--|----|----|--|---|
| | | | | | , 4 | | , 9 | | | | | | | | |
| | A1 21 | 27 | 53 | | 1 5 7 2 | | 1 0 3 5 | | enal april | | | 20 | | | 1 |
| Witte PU. Et al Am J Cardiol. 1987 | A1 22 | 129 | 50 ,4 | 1 2 , 4 | 1 6 8 , 5 | 1 8, 5 | 1 0 3 , 4 | 4, 8 | rami pril | | | 10 | | | 1 |
| | A1 22 | 119 | 50 ,9 | 1 1 , 5 | 1 6 7 , 2 | 1 8, 2 | 1 0 3 , 3 | 5 | capt opril | | | 50 | | | 2 |
| Heidbreder D. et al Clin Cardiol. 1992 | A1 23 | 54 | 53 ,4 | 1 1 , 3 | 1 5 8 , 9 | 1 7, 4 | 9 6 , 6 | 6, 1 | rami pril | | | 5 | | | 1 |
| | A1 23 | 53 | 55 | 1 0 , 5 | 1 6 0 , 7 | 1 6, 5 | 9 7 , 5 | 6, 8 | rami pril | | | 10 | | | 1 |
| | A1 23 | 58 | 54 ,7 | 8 , 8 | 1 6 0 , 5 | 1 6, 1 | 9 7 , 6 | 6, 4 | rami pril | H C T Z | | 5 | 25 | | 1 |
| Clementy J. et al Drug Investigatio n 1991 | A1 24 | 49 | 68 ,2 | 5 , 5 | 1 8 3 | | 1 0 4 | | fosin opril | | | 10 | | | 1 |
| | A1 24 | 50 | 68 ,8 | 5 , 8 | 1 8 2 | | 1 0 2 | | nifed ipino | | | 20 | | | 2 |
| Goldstein RJ. Et al Drug Investigatio n 1991 | A1 25 | 115 | 51 ,9 | | 1 4 7 , 9 | | 9 9 , 9 | | fosin opril | | | 10 | | | 1 |
| | A1 25 | 116 | 51 ,7 | | 1 5 0 , 4 | | 1 0 1 | | enal april | | | 5 | | | 1 |
| Applegate WB. Et al | A1 26 | 58 | 54 ,2 | 1 0 | 1 5 3 | 1 3 | 1 0 | 4, 8 | place bo | | | 0 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|-----------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|---------|---------------------|--|--|-----|--|---|
| Am J Cardiol. 1996 | | | | , 1 9 | 2 5 | | 0 4 | | | | | | | |
| | A1 26 | 56 | 52 ,5 | 1 1 , 2 3 | 1 5 , 2 8 | 1 7, 3 | 1 0 , 5 | 5, 2 | enal april | | | 5 | | 1 |
| Chan P. et al Am J Hypertens. 1997 | A1 27 | 25 | 70 ,9 | | 1 6 7 , 9 | | 1 0 5 , 5 | | place bo | | | 0 | | 1 |
| | A1 27 | 26 | 72 ,3 | | 1 6 7 , 9 | | 1 0 4 , 5 | | diltia zem | | | 120 | | 1 |
| | A1 27 | 26 | 70 ,5 | | 1 7 0 | | 1 0 5 , 9 | | diltia zem | | | 240 | | 1 |
| | A1 27 | 26 | 72 ,8 | | 1 6 3 , 8 | | 1 0 4 , 9 | | lisino pril | | | 10 | | 1 |
| Chrysant SG. Et al Clin Pharmacol Ther. 1993 | A1 28 | 59 | 51 | 1 2 | 1 5 3 | 1 0 | 1 0 1 | 5 | place bo | | | 0 | | 1 |
| | A1 28 | 117 | 55 | 1 0 | 1 5 7 | 1 6 | 1 0 0 | 5 | perin dopri l | | | 4 | | 1 |
| | A1 28 | 113 | 53 | 1 2 | 1 5 2 | 1 5 | 1 0 0 | 4 | perin dopri l | | | 2 | | 2 |
| Cushman WC. Et al Am J Hypertens. 1998 | A1 29 | 150 | 55 ,8 | 1 , 4 | 1 5 , 4 | | 1 0 1 , 7 | | place bo | | | 0 | | 1 |
| | A1 29 | 144 | 56 ,1 | 1 0 | 1 5 5 , 2 | | 1 0 1 , 6 | | enal april | | | 5 | | 1 |
| | A1 29 | 150 | 53 ,3 | 1 0 | 1 5 2 | | 1 0 1 | | diltia zem | | | 120 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|------------------|-----------------------|--|-----------------------|--|----------------------|--|--|----------|--|---|
| | | | | , | , | | , | | | | | | | |
| | A1 29 | 152 | 53 ,4 | 1 0 , 8 | 1 5 , 4 | | 1 0 2 , 2 | | diltia zem | | | 180 | | 1 |
| De Brujin JH. Et al J Cardiovasc Pharmacol. 1994 | A1 30 | 44 | 50 | 1 | 1 5 7 , 3 | | 9 9 , 2 | | place bo | | | 0 | | 1 |
| | A1 30 | 41 | 49 | 2 | 1 6 3 , 8 | | 9 9 , 5 | | tran dola pril | | | 0,5 | | 1 |
| | A1 30 | 42 | 48 | 2 | 1 5 9 , 9 | | 9 9 , 9 | | tran dola pril | | | 1 | | 1 |
| | A1 30 | 43 | 46 | 2 | 1 6 1 , 1 | | 9 9 , 8 | | tran dola pril | | | 2 | | 1 |
| Drayer JI. Et al Hypertensio n. 1983 | A1 31 | 77 | 53 | | 1 5 7 | | 1 0 2 | | place bo | | | 0 | | 2 |
| | A1 31 | 77 | 52 | | 1 5 6 | | 1 0 1 | | capt opril | | | 25 | | 2 |
| | A1 31 | 71 | 52 | | 1 5 4 | | 1 0 1 | | capt opril | | | 50 | | 2 |
| | A1 31 | 69 | 55 | | 1 5 8 | | 1 0 2 | | capt opril | | | 100 | | 2 |
| Gomez HJ. Et al Br J Clin Pharmacol. 1989 | A1 32 | 47 | 56 | | 1 6 0 , 5 | | 1 0 0 , 4 | | place bo | | | 0 | | 1 |
| | A1 32 | 41 | 58 | | 1 5 7 , 6 | | 1 0 0 , 3 | | lisino pril | | | 1,2 5 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|---------------|-----------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------------|--|--|------------|--|--|---|
| | A1 32 | 41 | 56 | | 1 5 9 | | 9 9 , 6 | | lisino pril | | | 5 | | | 1 |
| | A1 32 | 44 | 54 | | 1 5 8 , 4 | | 1 0 2 , 4 | | lisino pril | | | 20 | | | 1 |
| | A1 32 | 43 | 57 | | 1 6 0 , 6 | | 1 0 1 , 1 | | lisino pril | | | 80 | | | 1 |
| Matthew R. Weir, Journal of Human Hypertens | A1 33 | 54 | 50 ,5 0 | 9 , 7 0 0 | 1 6 4 , 0 | 2 0, 9 0 | 1 1 0 , 9 0 | 6, 1 0 0 | Diliti azem | | | 120 ,00 | | | 2 |
| | A1 33 | 56 | 50 ,7 0 | 1 0 , 0 0 | 1 5 9 , 0 0 | 1 8, 4 0 | 1 1 0 , 0 0 | 5, 1 5 0 | Lisin opril | | | 20, 00 | | | 1 |
| Gradman AH. Et al Hypertensio n. 1995 | A1 34 | 78 | 53 | | 1 5 7 , 9 | | 1 0 3 , 3 | | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A1 34 | 83 | 53 | | 1 5 5 , 4 | | 1 0 3 , 1 | | enal april | | | 20 | | | 1 |
| Guitard C. et al Cardiovasc Drugs Ther. 1997 | A1 35 | 50 | 56 ,5 | 8 , 2 | 1 6 1 , 3 | 1 8, 2 | 9 8 , 2 | 6, 8 9 | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A1 35 | 100 | 58 | 7 , 9 | 1 6 1 , 8 | 1 6, 3 | 9 9 , 7 | 6, 6 | espir april | | | 6 | | | 1 |
| | A1 35 | 101 | 56 ,2 | 9 , 7 | 1 6 3 , 2 | 1 6, 4 | 9 9 , 5 | 6, 1 | enal april | | | 20 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------|----|------|-----|-----|-----|-----|-----|------------|--|--|------|--|---|
| Prager G. et al J Cardiovasc Pharmacol. 1994 | A1 36 | 53 | 58,1 | 9,5 | 1,6 | 1,6 | 1,0 | 5,7 | placebo | | | 0 | | 1 |
| | A1 36 | 54 | 55,6 | 1,0 | 1,6 | 1,5 | 1,2 | 5,4 | cilazapril | | | 2,5 | | 1 |
| | A1 36 | 55 | 55,6 | 1,0 | 1,5 | 1,6 | 1,0 | 4,3 | cilazapril | | | 5 | | 1 |
| Sassano P. et al Am J Med. 1984 | A1 37 | 47 | 46,8 | | 1,6 | 1,3 | 1,4 | 7 | placebo | | | 0 | | 1 |
| | A1 37 | 53 | 47,4 | | 1,6 | 1,3 | 1,0 | 6,3 | enalapril | | | 20 | | 1 |
| Smith DH. Et al J Clin Pharmacol. 2000 | A1 38 | 43 | 52 | | 1,5 | | 1,4 | | placebo | | | 0 | | 1 |
| | A1 38 | 42 | 52 | | 1,5 | | 1,3 | | enalapril | | | 20 | | 1 |
| VA Study Group Arch Intern Med 1984 | A1 39 | 83 | 54,4 | 8 | 1,4 | | 9,6 | | placebo | | | 0 | | 3 |
| | A1 39 | 83 | 55,7 | 9,8 | 1,4 | | 9,7 | | captopril | | | 12,5 | | 3 |
| | A1 39 | 84 | 55,7 | 8,1 | 1,4 | | 9,7 | | captopril | | | 25 | | 3 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|---------|----------------|--|--|----------|--|--|---|
| | A1 39 | 88 | 54 ,9 | 7 , 9 | 1 4 9 | | 9 7 , 5 | | capt opril | | | 37, 5 | | | 2 |
| | A1 39 | 89 | 55 ,1 | 8 | 1 4 8 , 2 | | 9 8 , 1 | | capt opril | | | 50 | | | 3 |
| Villamil AS. Et al Am J Cardiol. 1987 | A1 40 | 27 | 52 | | 1 6 6 , 6 | | 1 0 1 , 5 | | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A1 40 | 28 | 54 | | 1 6 2 | | 1 0 1 , 1 | | rami pril | | | 2,5 | | | 1 |
| | A1 40 | 29 | 53 | | 1 6 6 , 8 | | 1 0 3 , 2 | | rami pril | | | 5 | | | 1 |
| Jensen Aerenlund H. et al Clin. And Exper. Hyper. - Theory and Practice, 1992 | A1 41 | 108 | 55 ,9 | 1 , 9 | 1 6 6 , 3 | 1 7, 5 | 1 0 2 , 9 | 5, 8 | lisino pril | | | 10 | | | 1 |
| | A1 41 | 111 | 55 | 1 3 , 2 | 1 6 6 , 7 | 1 8, 3 | 1 0 3 , 3 | 5, 4 | felod ipino | | | 5 | | | 1 |
| Sánchez S. et al Clin. Ther. 1991 | A1 42 | 26 | 52 ,3 | 1 , 4 | 1 0 0 | | 1 0 4 | | quin april | | | 10 | | | 1 |
| | A1 42 | 27 | 53 ,3 | 1 0 | 1 5 9 | | 1 0 5 | | enal april | | | 10 | | | 1 |
| Taylor SH. Et al Angiology. 1989 | A1 43 | 131 | 53 | | 1 6 0 | | 1 0 1 | | enal april | | | 10 | | | 1 |
| | A1 43 | 127 | 55 | | 1 6 2 | | 1 0 3 | | quin april | | | 10 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|---------|-----------------------|-------------|-------------------|--------------|----------------------|--|--|-----|--|--|---|
| Yasky J. et al BJCP. 1996 | A1 44 | 30 | 55 | | 1 5 3 , 7 | | 9 6 , 3 | | rami pril | | | 2,5 | | | 1 |
| | A1 44 | 30 | 55 | | 1 5 3 , 7 | | 9 6 , 3 | | rami pril | | | 5 | | | 1 |
| | A1 44 | 30 | 55 | | 1 5 3 , 5 | | 9 6 , 2 | | enal april | | | 10 | | | 1 |
| | A1 44 | 30 | 55 | | 1 5 3 , 5 | | 9 6 , 2 | | enal april | | | 20 | | | 1 |
| Hansson L. et al J Cardiovasc Pharmacol. 1996 | A1 45 | 98 | 54 .2 | 1 .1 | 1 5 7 .3 | 1. 5 | 1 0 0 .0 | 0. 4 | fosi nopril | | | 20 | | | 1 |
| | A1 45 | 97 | 54 .4 | 1 .1 | 1 5 8 .6 | 1. 7 | 1 0 0 .2 | 0. 3 | enal april | | | 10 | | | 1 |
| Pauly NC. Et al J Cardiovasc Pharmacol. 1994 | A1 46 | 88 | 52 | | 1 5 8 .3 | 1. 0 | 9 9 .7 | 0. 5 6 | tran dola pril | | | 4 | | | 1 |
| | A1 46 | 92 | 54 | | 1 5 9 .5 | 1. 7 | 1 0 0 .1 | 0. 5 3 | capt opril | | | 50 | | | 2 |
| Sassano P. et al Am J Med. 1987 | A1 47 | 100 | 47 | 9 | 1 6 0 | 1 5 | 1 0 3 | 8 | place bo | | | | | | 1 |
| | A1 47 | 105 | 47 | 9 | 1 6 2 | 1 4 | 1 0 4 | 7 | enal april | | | 20 | | | 1 |
| Ruff D. et al J Hypertens. 1996 | A1 48 | 50 | 49 .8 | 1 .6 | 1 7 3 7 | 1 4 5 | 1 1 8 5 | 3. 5 | losar tan | | | 50 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|---------|----------------|----------------------|--|-----|----------|--|---|
| | A1 48 | 25 | 53 .0 | 1 1 .5 | 1 7 6 .5 | 1 4 9 | 1 1 9 .3 | 3. 1 | enal april | | | 20 | | | 1 |
| Kellaway GS. Et al Eur J Clin Pharmacol. 1993 | A1 49 | 47 | 53 .8 | | 1 6 1 .2 | | 1 0 1 .5 | | cilaz april | | | 2,5 | | | 1 |
| | A1 49 | 40 | 55 .5 | | 1 5 8 .3 | | 9 9 .3 | | cilaz april | H C T Z | | 2,5 | 12, 5 | | 1 |
| Tikkanen I. et al J Hypertens. 1995 | A1 50 | 202 | | | 1 5 6 .5 | 1 6. 4 | 1 0 2 .9 | 6. 0 | losar tan | | | 50 | | | 1 |
| | A1 50 | 205 | | | 1 5 8 .3 | 1 6. 7 | 1 0 3 .4 | 5. 9 | enal april | | | 20 | | | 1 |
| Merrill D. et al AJH 1991 | A1 51 | 52 | 73 .2 | | 1 7 0 | | 1 0 1 | | place bo | | | | | | 1 |
| | A1 51 | 55 | 73 .9 | | 1 6 8 | | 1 0 1 | | lisino pril | | | 5 | | | 1 |
| | A1 51 | 53 | 74 .0 | | 1 6 8 | | 1 0 1 | | lisino pril | | | 10 | | | 1 |
| | A1 51 | 54 | 72 .8 | | 1 7 1 | | 1 0 1 | | lisino pril | | | 20 | | | 1 |
| Poisson P. et al Curr Med Res Opin 1996 | A1 52 | 213 | 57 ,6 | | 1 6 4 , 9 | | 1 0 1 | | felod ipino | | | 2,5 | | | 1 |
| | A1 52 | 213 | 57 ,7 | | 1 6 5 , 5 | | 1 0 0 , 7 | | rami pril | | | 2,5 | | | 1 |
| | A1 52 | 216 | 57 ,3 | | 1 6 2 | | 1 0 0 | | felod ipino | ra m ip ril | | 2,5 | 2,5 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------|-----|-------|------|--------|------|-------|-----|--------------|------|--|-------|-------|--|--|---|
| | | | | | , | 5 | | | | | | | | | | |
| Gosse P. et al J Hum Hypertens. 1989 | A1 53 | 150 | 52 | 11 | 165 | 13 | 101 | 4 | lisino pril | | | 20 | | | | 2 |
| | A1 53 | 154 | 52 | 10 | 165 | 13 | 102 | 5 | capt opril | | | 50 | | | | 1 |
| Andersen K. et al J Hypertens. 2008 | A1 54 | 420 | 53,4 | 108 | 151,3 | 117 | 98,8 | 3,4 | Aliskiren | | | 300 | | | | 1 |
| | A1 54 | 422 | 53,1 | 112 | 151,5 | 117 | 98,9 | 3,5 | Rami pril | | | 10 | | | | 1 |
| Zappe DH. Et al J Hum Hypertens. 2010 | A1 55 | 218 | 52,2 | 107 | 160,7 | 7,0 | 97,7 | 5,7 | Valsartan | | | 80 | | | | 1 |
| | A1 55 | 221 | 53,1 | 91 | 161,1 | 7,1 | 98,2 | 5,1 | Valsartan | | | 160 | | | | 1 |
| | A1 55 | 213 | 52,6 | 104 | 161,4 | 7,1 | 98,2 | 5,2 | Valsartan | HCTZ | | 160 | 12,5 | | | 1 |
| Roberto Fogari, Clin Drug Investig, 2010 | A1 56 | 282 | 56,0 | 105 | 161,0 | 7,1 | 104,0 | 4,0 | Olmertsartan | | | 40,00 | | | | 1 |
| | A1 56 | 556 | 55,40 | 1069 | 168,50 | 8,50 | 104,0 | 4,0 | Olmertsartan | HCTZ | | 40,00 | 12,50 | | | 1 |
| Reif M. et al Am J Cardiol. 1998 | A1 57 | 64 | 55 | 12 | 154 | 13 | 101 | 5 | Placebo | | | | | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|---------|--------------------------------------|------------------|--|-----------|----------|--|---|
| | A1 57 | 59 | 54 | 1 0 | 1 5 2 | 1 2 | 9 9 | 4 | Cand esart an Cilex etil | | | 2 | | | 1 |
| | A1 57 | 63 | 55 | 1 1 | 1 5 2 | 1 7 | 1 0 0 | 5 | Cand esart an Cilex etil | | | 4 | | | 1 |
| | A1 57 | 60 | 55 | 1 1 | 1 5 4 | 1 7 | 1 0 1 | 6 | Cand esart an Cilex etil | | | 8 | | | 1 |
| | A1 57 | 60 | 55 | 1 1 | 1 5 3 | 1 8 | 1 0 0 | 5 | Cand esart an Cilex etil | | | 16 | | | 1 |
| | A1 57 | 59 | 55 | 1 2 | 1 5 2 | 1 7 | 1 0 0 | 5 | Cand esart an Cilex etil | | | 32 | | | 1 |
| Vidt DG. Et al J Hum Hypertens. 2001 | A1 58 | 307 | 55 ,5 | 9 , 9 | 1 5 , 6 | 1 1, 3 7 | 1 0 , 4 | 4, 3 | Cand esart an Cilex etil | | | 28 | | | 1 |
| | A1 58 | 304 | 55 ,1 | 1 1 | 1 5 2 , 2 | 1 2, 3 3 | 1 0 , 2 | 4, 3 | Losar tan | | | 71, 43 | | | 1 |
| Critchley J.A.J.H. et al Curr Ther Res Clin Exp 1996 | A1 59 | 216 | 59 .1 | 1 0 .9 | 1 6 3 .1 | 1 7. 3 3 | 1 0 2 .0 | 5. 8 | losar tan | H C T Z | | 50 | 12, 5 | | 1 |
| | A1 59 | 109 | 59 .5 | 1 1 .0 | 1 6 2 .0 | 1 7. 5 | 1 0 2 .0 | 5. 8 | capt opril | H C T Z | | 50 | 25 | | 1 |
| Hedner T. et al Am J Hypertens. 1999 | A1 60 | 273 | 55 ,2 | 1 0 , 5 | 1 5 7 , 8 | 1 6, 3 3 | 1 0 1 , 9 | 5, 2 | Place bo | | | | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|---------------|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|--------------|---------------------|------------------|--|-----------|----------|--|---|
| | A1 60 | 551 | 55 ,7 | 1 , 9 | 1 5 7 | 1 6 3 | 1 0 1 , 4 | 4, 6 | Valsa rtan | | | 120 | | | 1 |
| | A1 60 | 545 | 54 ,9 | 1 , 5 | 1 5 7 4 | 1 5 9 | 1 0 1 , 6 | 5, 1 | Losar tan | | | 75 | | | 1 |
| Andres HimmelMan n, Blood Pressure, 2001 | A1 61 | 196 | 54 ,5 0 | 1 , 1 0 | 1 6 4 0 6 0 | 1 6 0 0 | 1 0 2 0 | 6, 2 0 | Cand esart an | | | 16, 00 | | | 1 |
| | A1 61 | 194 | 55 ,7 0 | 1 , 7 0 | 1 6 4 0 3 0 | 1 5 8 0 | 1 0 2 , 1 0 | 6, 1 0 | Enala pril | | | 20, 00 | | | 1 |
| Pool JL. Et al Clin Ther. 2007 | A1 62 | 169 | 52 ,4 | 1 , 2 | 1 5 0 7 , 4 | 1 2, 7 | 9 , 1 | 3, 7 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A1 62 | 166 | 52 ,2 | 1 , 2 | 1 4 9 , 6 | 1 3 | 9 8 , 9 | 3, 2 | Valsa rtan | | | 160 | | | 1 |
| | A1 62 | 170 | 52 ,5 | 1 , 8 | 1 4 9 , 5 | 1 3, 1 | 9 9 | 4 | Valsa rtan | | | 320 | | | 1 |
| | A1 62 | 169 | 52 ,8 | 1 , 1 | 1 5 1 , 2 | 1 2, 7 | 9 9 , 6 | 3, 9 | HCTZ | | | 12, 5 | | | 1 |
| | A1 62 | 170 | 53 ,3 | 1 , 2 | 1 5 0 , 4 | 1 2, 4 | 9 8 , 9 | 3, 3 | HCTZ | | | 25 | | | 1 |
| | A1 62 | 168 | 52 ,9 | 1 , 4 | 1 5 0 | 1 2 | 9 9 , 1 | 3, 6 | Valsa rtan | H C T Z | | 160 | 12, 5 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|------------------|--------------|--------------|--------------|---------|---------------------|------------------|--|-----|----------|--|---|
| | A1 62 | 168 | 52 ,1 | 1 1 ,4 | 1 5 ,7 | 1 2 ,7 | 9 9 ,2 | 3, 7 | Valsa rtan | H C T Z | | 320 | 12, 5 | | 1 |
| | A1 62 | 169 | 53 ,5 | 1 1 ,1 | 1 5 ,5 | 1 1, 7 | 9 9 ,4 | 3, 9 | Valsa rtan | H C T Z | | 320 | 25 | | 1 |
| Pool JL. Et al J Hum Hypertens. 1999 | A1 63 | 25 | 53 | 9 , 3 | 1 5 6 | 1 7, 6 | 1 0 1 | 4, 9 | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A1 63 | 25 | 54 ,3 | 1 0 ,1 | 1 5 7 | 1 3, 8 | 1 0 2 | 5, 8 | valsa rtan | | | 10 | | | 1 |
| | A1 63 | 25 | 52 ,4 | 9 , 3 | 1 5 0 | 1 3, 5 | 1 0 1 | 5, 3 | valsa rtan | | | 40 | | | 1 |
| | A1 63 | 23 | 52 ,3 | 1 2 , 9 | 1 5 2 | 1 3, 4 | 1 0 0 | 5 | valsa rtan | | | 80 | | | 1 |
| | A1 63 | 24 | 52 ,2 | 1 0 , 2 | 1 5 5 | 1 5, 7 | 1 0 1 | 5, 2 | valsa rtan | | | 160 | | | 1 |
| Baguet JP. Et al Int J Clin Pract. 2006 | A1 64 | 87 | 54 | 1 1 0 | 1 6 4 | 1 0 1 | 1 0 1 | 6 | cand esart an | | | 8 | | | 1 |
| | A1 64 | 80 | 56 | 1 1 2 | 1 6 6 | 1 6 0 | 1 0 0 | 5 | place bo | | | 0 | | | 1 |
| George Bakris, Journal Of Clinical Hypertensio n, 2001 | A1 65 | 322 | 54 ,2 | 1 1 , 1 | 1 5 2 | 1 2, 3 | 1 0 1 | 3, 9 | Cand esart an | | | 16 | | | 1 |
| | A1 65 | 332 | 54 ,1 | 1 0 | 1 5 2 | 1 2, 6 | 9 9 2 | 4, 2 | Losar tan | | | 50 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|------------|------------|--|-----|----|---|
| | | | | , | | | , | | | | | | | |
| Giles TD. Et al J Clin Hypertens. 2007 | A1 66 | 199 | 52,2 | 9,6 | 1,4 | 1,5 | 1,2 | 1,3 | 3,1 | olmesartan | | | 20 | 1 |
| | A1 66 | 200 | 51,3 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,3 | 2,8 | losartan | | | 50 | 1 | |
| | A1 66 | 197 | 52,2 | 1,3 | 1,4 | 1,6 | 1,3 | 3,2 | valsartan | | | 80 | 1 | |
| | A1 66 | 100 | 52,4 | 1,0 | 1,3 | 1,9 | 1,3 | 2,8 | placebo | | | 0 | 1 | |
| | A1 66 | 189 | | | 1,4 | 1,5 | 1,3 | 3,1 | olmesartan | | | 40 | 1 | |
| | A1 66 | 189 | | | 1,3 | 1,6 | 1,3 | 3,2 | valsartan | | | 160 | 1 | |
| | A1 66 | 94 | | | 1,3 | 1,9 | 1,2 | 2,8 | placebo | | | 0 | 1 | |
| Oparil S. et al J Clin Hypertens. 2001 | A1 67 | 145 | 52,4 | 8,5 | 1,9 | 1,7 | 1,3 | 3,5 | olmesartan | | | 20 | 1 | |
| | A1 67 | 146 | 51,6 | 9,3 | 1,7 | 1,9 | 1,4 | 3,5 | losartan | | | 50 | 1 | |
| | A1 67 | 142 | 51,7 | 9,6 | 1,2 | 1,5 | 1,4 | 3,3 | valsartan | | | 80 | 1 | |
| Oparil S. et al J Clin Hypertens | A1 68 | 137 | 55,9 | 9,5 | 1,5 | 9,7 | 9,3 | 7,4 | placebo | | | 0 | 1 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|---------|---------|-----------------|--------------|---------|--------------------|----------------------------|--|-----|----------|--|---|
| (Greenwich) . 2008 | | | | | , | | , | | | | | | | | |
| | A1 68 | 137 | 55 ,9 | 1 ,8 | 1 ,9 | 9, 52 | 9 4 | 7, 7 | olme sarta n | | | 20 | | | 1 |
| | A1 68 | 132 | 55 ,9 | 1 ,8 | 1 ,9 | 9, 52 | 9 4 | 7, 7 | olme sarta n | | | 40 | | | 1 |
| Weir MR. Et al Postgrad Med. 2011 | A1 69 | 465 | 51 ,7 | 9 ,8 | 1 ,2 | 1 0, 84 | 1 0 | 4 1 | olme sarta n | | | 40 | | | 1 |
| | A1 69 | 469 | 52 ,1 | 9 ,8 | 1 ,3 | 1 0, 82 | 1 0 | 4, 1 | losar tan | | | 100 | | | 1 |
| Kuschnir E. et al J Cardiovasc Pharmacol. 2004 | A1 70 | 100 | 55 | | 1 ,2 | 1 1, 41 | 1 0 | 4, 9 | losar tan | ni fe di pi no | | 50 | 20 | | 1 |
| | A1 70 | 100 | 56 | | 1 ,8 | 1 63, 13 | 1 0 | 5, 3 | losar tan | | | 50 | | | 1 |
| | A1 70 | 100 | 57 | | 1 ,7 | 1 63, 21 | 1 0 | 4, 5 | nifed ipino | | | 20 | | | 1 |
| Barrios V. et al Clin Drug Investig. 2007 | A1 71 | 230 6 | 55 | 1 ,9 | 1 ,2 | 1 05, 68 | 9 3, 7 | 5, 3 | olme sarta n | | | 20 | | | 1 |
| | A1 71 | 302 | 54 ,8 | 1 ,9 | 1 ,8 | 1 064, 02 | 1 0 | 5, 6 | olme sarta n | | | 40 | | | 1 |
| | A1 71 | 325 | 54 ,9 | 1 0 | 1 0 | 1 064 | 1 0 | 5, 1 | olme sarta n | H C | | 20 | 12, 5 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------|--|-----|----------|--|---|
| | | | | , | , | | , | | | T | | | | | |
| | | | | 1 | 8 | | 2 | | | Z | | | | | |
| Holwerda NJ. Et al J Hypertens. 1996 | A1 72 | 137 | 53 ,1 | 1 2 , 4 | 1 6 , 7 | 1 1, 6 | 1 0 1 2 | 4, 5 | valsar tan | | | 80 | | | 1 |
| | A1 72 | 69 | 52 ,5 | 1 0 , 3 | 1 6 , 5 | 1 0, 4 | 1 0 2 2 | 4, 2 | enal april | | | 20 | | | 1 |
| | A1 72 | 142 | 53 ,1 | 1 2 , 9 | 1 6 1 5 | 1 1, 5 | 1 0 1 8 | 4, 4 | place bo | | | 0 | | | 1 |
| Lacourcière Y. et al Clin Ther. 2005 | A1 73 | 261 | 60 ,4 | 1 0 , 6 | 1 6 7 , 9 | 8 3 | 9 3 , 2 | 8, 9 | valsar tan | | | 160 | | | 1 |
| | A1 73 | 254 | 60 ,8 | 1 1 , 5 | 1 6 7 , 4 | 8, 3 | 9 3 , 4 | 9, 6 | valsar tan | H C T Z | | 160 | 12, 5 | | 1 |
| | A1 73 | 252 | 60 ,7 | 1 1 , 6 | 1 6 7 , 2 | 7, 9 | 9 3 , 7 | 8, 8 | valsar tan | H C T Z | | 160 | 25 | | 1 |
| Sellin L. et al J Hypertens. 2005 | A1 74 | 174 | 54 | 9 , 5 | 1 6 2 , 9 | | 1 0 4 , 5 | | olme sarta n | | | 20 | | | 1 |
| | A1 74 | 184 | 52 ,1 | 9 , 9 | 1 6 2 , 4 | | 1 0 4 , 5 | | olme sarta n | H C T Z | | 20 | 12, 5 | | 1 |
| | A1 74 | 177 | 53 ,6 | 1 0 | 1 6 3 , 7 | | 1 0 4 , 7 | | olme sarta n | H C T Z | | 20 | 25 | | 1 |
| Destro M. et al Adv Ther. 2005 | A1 75 | 52 | | 1 6 2 | 8, 5 | 1 0 3 | 3, 9 | olme sarta n | | | | 20 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|--------|------------------|--------------|------------------|---------|---------------------|--|--|-----|--|--|---|
| | | | | | , | | , | | | | | | | | |
| | A1 75 | 55 | | | 1 6 3 , | 6, 4 | 1 0 3 , | 3, 8 | valsar tan | | | 160 | | | 1 |
| Oparil S. et al Clin Ther. 1996 | A1 76 | 148 | 53 ,6 | | 1 5 2 , | | 1 0 0 , | | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A1 76 | 140 | 53 ,8 | | 1 5 1 , | | 1 0 0 , | | valsar tan | | | 20 | | | 1 |
| | A1 76 | 150 | 53 ,6 | | 1 5 2 , | | 1 0 0 , | | valsar tan | | | 80 | | | 1 |
| | A1 76 | 148 | 52 | | 1 4 9 , | | 1 0 1 , | | valsar tan | | | 160 | | | 1 |
| | A1 76 | 150 | 53 ,7 | | 1 5 1 | | 1 0 1 , | | valsar tan | | | 320 | | | 1 |
| Brunner HR. Et al Clin Drug Investig. 2003 | A1 77 | 312 | 51 ,5 | 1 , | 1 0 2 , | 9, 6 4 | 1 0 4 , | 3, 7 | olme sarta n | | | 20 | | | 1 |
| | A1 77 | 323 | 51 ,8 | 9 , | 1 6 2 , | 9, 2 | 1 0 4 , | 3, 5 | cand esart an | | | 8 | | | 1 |
| Palatini P. et al J Hypertens. 2001 | A1 78 | 342 | | | 1 6 8 . | 9. 9 | 1 0 1 . | 4. 5 | valsar tan | | | 80 | | | 1 |
| | A1 78 | 348 | | | 1 6 8 | 9. 9 | 1 0 0 | 5. 1 | amlo dipin o | | | 4 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|--------------|-------------------|--------------|-----------------------|---------|--------------------------------------|--|--|-----|----------|--|---|
| | | | | | . 1 | | . 7 | | | | | | | | |
| Gradman AH. Et al Heart Dis. 1999 | A1 79 | 162 | 54 | 1 1 | 1 5 2 .9 | | 1 0 0 .3 | | cand esart an cilex etil | | | 16 | | | 1 |
| | A1 79 | 170 | 57 | 1 0 | 1 5 4 .1 | | 1 0 0 .5 | | losar tan | | | 50 | | | 1 |
| Oparil S. et al Curr Med Res Opin. 2008 | A1 80 | 127 | 50 .1 | 1 0 .4 | 1 5 1 .6 | 8. 2 | 9 9 2 .1 | 4. 2 | losar tan | | | 50 | | | 1 |
| | A1 80 | 134 | 51 .6 | 9 .7 | 1 5 2 .4 | 9. 0 | 9 9 0 .0 | 4. 0 | place bo | | | | | | 1 |
| Calhoun DA. Et al Curr Med Res Opin. 2008 | A1 81 | 307 | 51 .6 | 1 0 .5 | 1 6 8 .7 | 1 4 | 1 1 2 .2 | 3. 1 | valsa rtan | H C T Z | | 160 | 12, 5 | | 1 |
| | A1 81 | 301 | 51 .6 | 1 1 .2 | 1 6 8 .2 | 1 3. 7 | 1 1 2 .4 | 2. 9 | valsa rtan | | | 160 | | | 1 |
| Mallion JM. Et al J Hypertens Suppl. 1995 | A1 82 | 109 | 53 .5 | | 1 5 9 .3 | 1 6. 8 | 1 0 3 .1 | 5. 3 | losar tan | | | 50 | | | 1 |
| | A1 82 | 54 | 55 .3 | | 1 5 9 .4 | 1 6. 2 | 1 0 3 .7 | 5. 5 | capt opril | | | 50 | | | 1 |
| Luccioni R. et al . J Hypertens. 1995 | A1 83 | 175 | 54 ,4 | 1 , 1 | | | 1 0 1 , 2 | 4, 6 | perin dopri l | in d a p a m id a | | 4 | 1,2 5 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|------------------|------------------------|--------------|-----------------------|---------|---------------------|------------------|--|-----|----------|--|---|---|
| | A1 83 | 177 | 54 ,5 | 1 1 , 2 | | | 1 0 1 , 5 | 4, 5 | enal april | H C T Z | | 20 | 12, 5 | | 1 | |
| Mallion J. et al J Hum Hypertens. 1999 | A1 84 | 55 | 54 | | 1 5 6 7 .5 | 1 4. 7 | 9 9 .2 | 3. 9 | place bo | | | | | | | 1 |
| | A1 84 | 57 | 56 | | 1 6 2 3 .4 | 1 6. 3 | 1 0 0 7 | 4. 5 | losar tan | | | 50 | | | | 1 |
| | A1 84 | 57 | 58 | | 1 6 1 7 .9 | 1 4. 7 | 1 0 0 8 | 4. 2 | telmi sarta n | | | 40 | | | | 1 |
| | A1 84 | 54 | 57 | | 1 6 4 3 .2 | 1 5. 3 | 1 0 1 8 | 4. 9 | telmi sarta n | | | 80 | | | | 1 |
| Mancia G. et al Blood Press Monit. 2002 | A1 85 | 215 | 55 .4 | 9 .9 | 1 5 8 | | 1 0 0 8 | | valsa rtan | | | 80 | | | | 1 |
| | A1 85 | 211 | 55 .1 | 9 .7 | 1 5 9 3 | | 1 0 0 7 | | irbes artan | | | 150 | | | | 1 |
| Kassler- Taub K. et al Am J Hypertens 1998 | A1 86 | 147 | 53 ,8 | 9 , 6 | 1 5 2 , 4 | 1 4, 7 | 1 0 0 3 | 4, 3 | Place bo | | | | | | | 1 |
| | A1 86 | 138 | 55 | 1 0 , 7 | 1 5 3 , 3 | 1 5, 5 | 1 0 0 6 | 4, 4 | Losar tan | | | 100 | | | | 1 |
| | A1 86 | 142 | 53 ,1 | 1 , 5 | 1 5 5 , 3 | 1 6, 2 | 1 0 1 , 1 | 4, 6 | lbesa rtan | | | 150 | | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|------------------|-----------------------|--------|-----------------------|---------|--------------------------------------|--|--|-----|--|--|---|
| | A1 86 | 140 | 55 ,6 | 1 0 , 4 | 1 5 , 4 | 1 6 | 1 0 , 4 | 4, 5 | lbesa rtan | | | 300 | | | 1 |
| Elliot WJ. Et al Clin Ther. 2001 | A1 87 | 247 | 53 | 1 0 | 1 5 2 · 8 | | 1 0 0 · 9 | | losar tan | | | 50 | | | 1 |
| | A1 87 | 248 | 54 | 1 0 | 1 5 1 · 9 | | 1 0 0 · 5 | | valsa rtan | | | 80 | | | 1 |
| Andersson OK. ET AL Blood Press. 1998 | A1 88 | 85 | 60 | 1 0 | 1 7 0 | 1 4 | 1 0 3 | 5 | place bo | | | | | | 1 |
| | A1 88 | 82 | 60 | 1 1 | 1 6 9 | 1 4 | 1 0 2 | 5 | cand esart an cilex etil | | | 8 | | | 1 |
| | A1 88 | 84 | 59 | 1 0 | 1 6 8 | 1 5 | 1 0 3 | 5 | cand esart an cilex etil | | | 16 | | | 1 |
| | A1 88 | 83 | 59 | 9 | 1 6 8 | 1 6 | 1 0 4 | 5 | losar tan | | | 50 | | | 1 |
| Monterroso VH. Et al Adv Ther. 2000 | A1 89 | 93 | 54 .6 | 1 1 · 0 | | | 1 0 0 · 8 | 5. 6 | losar tan | | | 50 | | | 1 |
| | A1 89 | 94 | 54 .1 | 8 · 3 | | | 1 0 0 · 8 | 6. 6 | valsa rtan | | | 80 | | | 1 |
| Lacourcière Y. et al Am J Hypertens. 1999 | A1 90 | 37 | | | 1 6 3 · 3 | | 9 9 · 7 | | place bo | | | | | | 1 |
| | A1 90 | 116 | | | 1 6 2 | | 1 0 1 | | cand esart an | | | 8 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|-------------|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------|---|------------------|--|-----|-----------|---|
| | | | | | . 1 | | . 3 | | cilex etil | | | | | |
| | A1 90 | 115 | | | 1 6 0 . 6 | | 1 0 0 . 1 | | losar tan | | | 50 | | 1 |
| Smith DH. Et al Am J Cardiovasc Drugs. 2005 | A1 91 | 136 | 52 .3 | | 1 5 2 . 1 | | 9 4 . 3 | | olme sarta n med oxo mil | | | 20 | | 1 |
| | A1 91 | 134 | 52 .0 | | 1 5 2 . 3 | | 9 5 . 2 | | losar tan | | | 50 | | 1 |
| | A1 91 | 130 | 51 .9 | | 1 5 2 . 2 | | 9 4 . 7 | | valsa rtan | | | 80 | | 1 |
| | A1 91 | 134 | 52 .1 | | 1 5 1 . 6 | | 9 4 . 8 | | irbes artan | | | 150 | | 1 |
| White WB. Et al Blood Press Monit. 2008 | A1 92 | 130 | 54 | 1 0 | 1 5 2 , 2 | 1 1 9 | 1 0 1 , 3 | 4 | Place bo | | | | | 1 |
| | A1 92 | 528 | 53 | 1 0 | 1 5 4 , 1 | 1 2 6 | 1 0 1 , 8 | 4, 2 | Telm isart an | H C T Z | | 80 | 18, 75 | 1 |
| | A1 92 | 523 | 53 | 1 0 | 1 5 4 , 9 | 1 2 5 | 1 0 1 , 6 | 4, 3 | Valsa rtan | H C T Z | | 160 | 18, 75 | 1 |
| Flack JM. Et al Clin Ther. 2001 | A1 93 | 188 | 50 ,6 | 1 , 2 | 1 0 1 , 4 | 1 5 2 1 | 9 9 , 8 | 3, 9 | Place bo | | | | | 1 |
| | A1 93 | 193 | 50 ,4 | 1 0 | 1 4 9 | 1 1 3 | 1 0 0 | 1 1, 3 | Losar tan | | | 50 | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|---------------|---------|-----------------------|-------------------|------------------|--------------|--------------------|--|--|------------|----------|--|---|
| | | | | , | , | | , | | | | | | | | |
| | A1 93 | 59 | 47 ,2 | 9 ,8 | 1 0 | 1 0,6 | 9 ,9 | 1 0,6 | Losar tan | | | 50 | | | 1 |
| Fogari R. et al Eur J Clin Pharmacol. 2004 | A1 94 | 73 | 70 ,3 7 | 5 ,7 | 1 5 | 7, 6 3 | 1 0 | 3, 0 7 | Valsa rtan | | | 160 | | | 1 |
| | A1 94 | 71 | 70 ,3 4 | 5 ,7 | 1 5 | 6, 6 8 | 1 0 | 3, 0 9 | Enala pril | | | 20 | | | 1 |
| Black HR. Et al . J Clin Hypertens (Greenwich) 2011 | A1 95 | 220 | 53 ,2 | 9 ,3 | 1 7 | 8, 2 7 | 9 ,2 | 9, 5 | Aliski ren | A m l o d i p i n o | | 281 ,25 | 9,3 8 | | 1 |
| | A1 95 | 223 | 52 ,4 | 1 ,6 | 1 7 | 8, 6 1 | 9 ,2 | 8, 7 2 | Amlo dipin o | | | 9,3 8 | | | 1 |
| de Bruijn B. et al J Cardiovasc Pharmacol. 1988 | A1 96 | 64 | 53 | | 1 6 4 | 2 | 1 0 2 | 1 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A1 96 | 65 | 54 ,7 | | 1 6 5 | 2 | 1 0 2 | 1 | Amlo dipin o | | | 7,7 | | | 1 |
| | A1 96 | 78 | 51 ,9 | | 1 6 2 | 2 | 1 0 2 | 1 | Aten olol | | | 69, 9 | | | 1 |
| W Krone, Journal of Human Hypertensio n, 2011 | A1 97 | 75 | 58 ,6 | 8 ,9 | 1 5 | 1 2, 5 1 | 9 ,1 | 7, 4 8 | Aliski ren | | | 300 | | | 1 |
| | A1 97 | 66 | 59 ,2 | 9 ,1 | 1 5 4 , 2 | 1 3, 8 | 9 1 , 5 | 9, 9 | Irbes artan | | | 300 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------|----|------|------|--------|------|--------|-----|---------------|--|--|-----|--|--|---|
| Hayduk K. et al Blood Press Suppl. 1994 | A1 98 | 40 | 53,8 | 9,8 | 1,60 | 1,79 | 1,04,5 | 3,7 | espirapril | | | 1 | | | 1 |
| | A1 98 | 44 | 53,4 | 9,7 | 1,60 | 1,43 | 1,06,4 | 5,4 | espirapril | | | 6 | | | 1 |
| | A1 98 | 44 | 53,1 | 8,5 | 1,59 | 1,56 | 1,04,3 | 4,6 | espirapril | | | 12 | | | 1 |
| | A1 98 | 43 | 53,7 | 1,01 | 1,61 | 1,79 | 1,06,1 | 4,4 | espirapril | | | 24 | | | 1 |
| Lorimer AR. Et al J Cardiovasc Pharmacol. 1988 | A1 99 | 53 | 55,1 | | 1,63,8 | | 1,03,9 | | amlo dipino | | | 10 | | | 1 |
| | A1 99 | 54 | 55,7 | | 1,70,3 | | 1,04,2 | | vera pami l | | | 160 | | | 2 |
| | A1 99 | 53 | 55,5 | | 1,63,4 | | 1,03,3 | | placebo | | | 0 | | | 1 |
| Smith DH. Et al J Clin Pharmacol. 2000 | A2 00 | 43 | 52 | | 1,59,5 | | 1,04,9 | | placebo | | | 0 | | | 1 |
| | A2 00 | 40 | 54,3 | | 1,54,6 | | 1,02,4 | | telmi sarta n | | | 40 | | | 1 |
| | A2 00 | 41 | 50,6 | | 1,54,2 | | 1,03,1 | | telmi sarta n | | | 80 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|----------|-------------|-----------------------|--------------|-----------------------|---------|---------------------|--|--|-----|--|--|---|
| | A2 00 | 41 | 52 | | 1 5 3 , 9 | | 1 0 2 | | telmi sarta n | | | 120 | | | 1 |
| | A2 00 | 42 | 52 | | 1 5 5 , 3 | | 1 0 3 , 3 | | enal april | | | 20 | | | 1 |
| Ollivier JP. Et al Cardiology. 1995 | A2 01 | 78 | 57 .3 | 1 .1 | 1 6 7 | 2 | 1 0 1 | 1 | diltia zem | | | 200 | | | 1 |
| | A2 01 | 80 | 56 .4 | 1 .0 | 1 6 6 | 2 | 1 0 1 | 1 | place bo | | | | | | 1 |
| Michael A.Weber, Clinical Pharmacol Therapeutic s, 1994 | A2 02 | 68 | 55 | | 1 5 4 , 4 | | 1 0 1 | | Place bo | | | | | | 1 |
| | A2 02 | 71 | 55 | | 1 5 1 , 4 | | 1 0 0 , 6 | | Felo dipin o | | | 2,5 | | | 1 |
| | A2 02 | 72 | 55 | | 1 4 7 , 9 | | 1 0 0 , 6 | | Felo dipin o | | | 5 | | | 1 |
| | A2 02 | 70 | 55 | | 1 5 3 , 8 | | 1 0 1 , 2 | | Felo dipin o | | | 10 | | | 1 |
| Oparil S. et al Lancet. 2007 | A2 03 | 459 | 52 ,6 | 1 , 4 | 1 0 4 , 1 | 1 2, 8 | 1 0 , 4 | 4, 2 | Place bo | | | | | | 1 |
| | A2 03 | 437 | 51 ,9 | 1 , 9 | 1 0 3 , 9 | 1 1, 7 | 1 0 , 2 | 3, 9 | Aliski ren | | | 225 | | | 1 |
| | A2 03 | 455 | 52 ,4 | 1 0 | 1 5 4 | 1 2, 7 | 1 0 0 | 3, 8 | Valsa rtan | | | 240 | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|-----|----------|------------------|-----------------------------|--------------|-----------------------|---------|---------------------|--|--|-----|-----------|--|---|
| | | | | , 4 | , 2 | | , 3 | | | | | | | | |
| | A2 03 | 446 | 52 ,1 | 1 0 , 3 | 1 5 2, 2 , 8 | 1 2, 2 | 1 0 0 , 1 | 4 | Aliski ren | V a l s a r t a n | | 225 | 240 | | 1 |
| Os I. et al Am J Hypertens. 1997 | A2 04 | 186 | 51 | | 1 5 9 , 1 | 1 5, 5 | 1 0 2 , 7 | 5, 5 | Enala pril | H C T Z | | 20 | 6 | | 1 |
| | A2 04 | 188 | 51 ,6 | | 1 5 9 , 9 | 1 4, 9 | 1 0 2 , 4 | 4, 9 | Aten olol | | | 50 | | | 1 |
| Chanudet X. et al Int J Clin Pract. 2001 | A2 05 | 146 | 59 | 1 1 , 4 | 1 6 5 , 2 | 1 0, 9 | 9 7 , 7 | 7, 8 | perin dopri l | in d a p a m i d a | | 2 | 0,6 25 | | 1 |
| | A2 05 | 131 | 58 ,9 | 1 2 , 8 | 1 6 5 , 7 | 1 2, 6 | 9 8 , 7 | 7, 5 | losar tan | | | 50 | | | 1 |
| Chalmers J. et al Am J Hypertens. 1989 | A2 06 | 190 | 71 ,8 | 5 , 6 | 1 7 1 , 6 | 1 0, 7 | 1 0 0 , 5 | 3, 8 | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A2 06 | 193 | 72 ,9 | 5 , 3 | 1 7 1 , 1 | 1 1, 4 | 9 5 , 1 | 7, 7 | perin dopri l | in d a p a m i d a | | 2 | 0,6 25 | | 1 |
| Lessemn JN. Et al Am J Hypertens. 1989 | A2 07 | 68 | | | 1 5 4 , 8 | | 1 0 1 | | nicar dipin o | | | 30 | | | 3 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|----|----|--|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------------------|--|----|----|--|---|
| | A2 07 | 70 | | | 1 5 3 , 7 | 1 0 0 , 8 | prop ranol ol | | | 40 | | | 3 |
| | A2 07 | 68 | | | 1 5 4 , 6 | 9 9 , 9 | prop ranol ol | ni c ar di pi n o | | 40 | 30 | | 3 |
| Maclean D. et al Angiology. 1989 | A2 08 | 89 | 52 | | 1 6 2 | 1 0 5 | place bo | | | 0 | | | 1 |
| | A2 08 | 90 | 51 | | 1 6 4 | 1 0 6 | quin april | | | 80 | | | 2 |
| | A2 08 | 91 | 49 | | 1 6 3 | 1 0 7 | quin april | | | 80 | | | 1 |

ANEXO 7. ESTUDIOS EXCLUIDOS

Causa de exclusión (entre paréntesis al final de la referencia): 1. Muestra insuficiente. 2. Población hipertensa específica, diferente a la definida en el estudio. 3. Datos esenciales no disponibles 4. End point inapropiado. 5. Estudios no randomizados a doble ciego. 6. Otras causas.

^{e1} Horwitz LD, Weinberger HD, Clegg L. Comparison of amlodipine and long-acting diltiazem in the treatment of mild or moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 1997;10:1263-9. (5)

^{e2} Puig JG, Marre M, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion D Jr, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2007;20:90-7. (5)

^{e3} The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153 (5)

^{e4} Gavras H, Chrysant SG, Niederman AL, Marbury TC, Goldstein R, Conradi E. Evaluation of enalapril combined with diltiazem ER in patients with stage 3-4 essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 1998;20:41-52. (5)

^{e5} Bönner G, Fuchs W. Fixed combination of candesartan with hydrochlorothiazide in patients with severe primary hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2004;20+E34:597-602. (5)

^{e6} Fowler G, Webster J, Lyons D, Witte K, Crichton WA, Jeffers TA, Wickham EA, Sanghera SS, Cornish R, Petrie JC. A comparison of amlodipine with enalapril in the treatment of moderate/severe hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 491–498. (1) (5)

^{e7} Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2001;86:1182-7. (5)

^{e8} Zhu JR, Sun NL, Yang K, Hu J, Xu G, Hong H, Wang R, Tu YM, Ritter S, Keefe D; trial investigators. Efficacy and safety of aliskiren, a direct renin inhibitor, compared with ramipril in Asian patients with mild to moderate hypertension. *Hypertens Res.* 2012;35:28-3 (2)

^{e9} Devi P, Xavier D, Sigamani A, Pandey S, Thomas T, Murthy S, Sharma K, Bosco B, Mehta K, Joshi S, Gupta R, Singh G, Hiremath J, Ds C, Nambiar A, Pais P. Effect of fixed dose combinations of metoprolol and amlodipine in essential hypertension: MARS—a randomized controlled trial. *Blood Press Suppl.* 2011;2:5-12. (2)

^{e10} Jones DW, Sands CD. Treatment of essential hypertension in Asians: enalapril as monotherapy versus combination therapy with hydrochlorothiazide. *Pharmacotherapy.* 1991;11:127-30. (2)

- ^{e11} Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DL. Aliskiren, a Novel Oral Renin Inhibitor, Provides Dose-Dependent Efficacy and Placebo-Like Tolerability in Japanese Patients with Hypertension. *Hypertens Res.* 2006;29:997-1005. (2) (6)
- ^{e12} Woo KS, Pun CO. Long-acting nifedipine versus metoprolol as monotherapy for essential hypertension. A randomized, controlled crossover study. *West J Med.* 1990;152:149-52. (1)
- ^{e13} Grimm RH Jr, Black H, Rowen R, Lewin A, Shi H, Ghadanfar M; Amlodipine Study Group. Amlodipine versus chlorthalidone versus placebo in the treatment of stage I isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:31-6. (2)
- ^{e14} Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. 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, 13;350:757-64 (2) (4)
- ^{e14} Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez C, Abate G, Leonetti G, Chastang C; European Study Investigators. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens.* 2001;19:343-50. (2)
- ^{e15} [No authors listed]. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens.* 1985;3:379-92. (2)
- ^{e16} Benetos A, Consoli S, Safavian A, Dubanchet A, Safar M. Efficacy, safety, and effects on quality of life of bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine in elderly patients with systolic hypertension. *m Heart J.* 2000;140:E11. (2)
- ^{e17} Soininen K, Gerlin-Piira L, Suihkonen J, Kyllönen T, Parviainen R, Kyllönen E, Hämäläinen K, Lonka R, Tikkanen T, Selonen R, et al. A study of the effects of lisinopril when used in addition to atenolol. *J Hum Hypertens.* 1992;6:321-4. (1) (2)
- ^{e18} Pathé M. Lisinopril-hydrochlorothiazide combination vs lisinopril for the treatment of hypertension. *J Hum Hypertens.* 1991;5 Suppl 2:53-4. (2)
- ^{e19} Lacourcière Y, Tytus R, O'Keefe D, Lenis J, Orchard R, Martin K. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus hydrochlorothiazide in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. *J Hum Hypertens.* 2001;15:763-70. (2)
- ^{e20} Geiger H, Barranco E, Gorostidi M, Taylor A, Zhang X, Xiang Z, Zhang J. Combination therapy with various combinations of aliskiren, valsartan, and hydrochlorothiazide in hypertensive patients not adequately responsive to hydrochlorothiazide alone. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009;11:324-32. (2)
- ^{e21} Imbs JL, Nisse-Durgeat S; French Collaborative Candesartan Study Group. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil vs. amlodipine as assessed by home blood pressure in hypertensive patients. *Int J Clin Pract.* 2005 ;59:78-84. (2)
- ^{e22} Hair PI, Scott LJ, Perry CM. Fixed-dose combination lercanidipine/enalapril. *Drugs.* 2007;67:95-106; discussion 107-8. (2)

- ^{e23} Guerrero P, Fuchs FD, Moreira LM, Martins VM, Bertoluci C, Fuchs SC, Gus M. Blood pressure-lowering efficacy of amiloride versus enalapril as add-on drugs in patients with uncontrolled blood pressure receiving hydrochlorothiazide. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30:553-64 (2)
- ^{e24} Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Preti P, Destro M, Rinaldi A, Derosa G. Hydrochlorothiazide added to valsartan is more effective than when added to olmesartan in reducing blood pressure in moderately hypertensive patients inadequately controlled by monotherapy. *Adv Ther*. 2006;23:680-95. (2)
- ^{e25} Hasebe N, Kikuchi K; NICE Combi Study Group. Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens*. 2005;23:445-53. (2)
- ^{e26} Axthelm C, Sieder C, Meister F, Kaiser E. Efficacy and tolerability of the single-pill combination of aliskiren 300 mg/amlodipine 10 mg in hypertensive patients not controlled by olmesartan 40 mg/amlodipine 10 mg. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:69-78. (2)
- ^{e27} Brachmann J, Ansari A, Mahla G, Handrock R, Klebs S. Effective and safe reduction of blood pressure with the combination of amlodipine 5 mg and valsartan 160 mg in hypertensive patients not controlled by calcium channel blocker monotherapy. *Adv Ther*. 2008;25:399-411 (2)
- ^{e28} Chrysant SG, Sugimoto DH, Lefkowitz M, Salko T, Khan M, Arora V, Shi V. The effects of high-dose amlodipine/benazepril combination therapies on blood pressure reduction in patients not adequately controlled with amlodipine monotherapy. *Blood Press Suppl*. 2007;1:10-7. (2)
- ^{e29} Allemann Y, Fraile B, Lambert M, Barbier M, Ferber P, Izzo JL Jr. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:185-94. (2)
- ^{e30} Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Finardi G, Folino P, Gambassi G, Malini P, Marchesi E, Muiesan ML, Semplicini A, Pessina AC. Perindopril versus captopril: efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial. *Am J Med*. 1992, 27;92:79S-83S. (3)
- ^{e31} Vlasses PH, Rotmensch HH, Swanson BN, Irvin JD, Lee RB, Koplin JR, Ferguson RK. Comparative antihypertensive effects of enalapril maleate and hydrochlorothiazide, alone and in combination. *J Clin Pharmacol*. 1983;23:227-33. (1)
- ^{e32} Pandhi P, Sethi V, Sharma BK, Wahi PL, Sharma PL. Double blind cross-over clinical trial of acebutolol and propranolol in angina pectoris. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1985;23:598-600. (1)
- ^{e33} Mancia G, Grassi G. Antihypertensive effects of combined lisinopril and hydrochlorothiazide in elderly patients with systodiastolic or systolic hypertension: results of a multicenter trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997 ;30:548-53. (6)
- ^{e34} Woo J, Woo KS, Vallance-Owen J. Captopril versus hydrochlorothiazide/triamterene in mild-to-moderate hypertension in the elderly. *Lancet*. 1986;2:924. (1)
- ^{e35} Thulin T, Hedner T, Gustafsson S, Olsson SO. Diltiazem compared with metoprolol as add-on-therapies to diuretics in hypertension. *J Hum Hypertens*. 1991;5:107-14. (3).

- ^{e36} Silke B, Guy S, Humphreys JE. Comparison of antihypertensive and lipid actions of terazosin and atenolol in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1992;6:221-5. (1) (3)
- ^{e37} [No authors listed] Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy. Veterans Administration. *JAMA.* 1982;248:2004-11. (3)
- ^{e38} Trenkwalder P, Schaetzel R, Borbas E, Handrock R, Klebs S. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. *Blood Press Suppl.* 2008;2:13-21. (2) (3)
- ^{e39} Mancia G, Omboni S; CARDIO (CAndesaRtan combined with DIuretic in hypertensiOn) Study Group. Candesartan plus hydrochlorothiazide fixed combination vs previous monotherapy plus diuretic in poorly controlled essential hypertensive patients. *Blood Press Suppl.* 2004;2:11-7 (5)
- ^{e40} Weir RJ, Lee PS, Clegg DS, Hemingway S, Belgrave GP, Walter E. A multicentre study to compare the therapeutic efficacy of sustained-release diltiazem and enalapril in the treatment of patients with mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pract.* 1994;48:287-92 (3)
- ^{e41} van der Byl KV, Maharaj B, Leary WP. A comparison of captopril and atenolol in addition to hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension. *S Afr Med J* 1988; 74 :425. (1)
- ^{e42} Zachariah PK, Sheps SG, Oshrain C, Schirger A, Stein WJ. Antihypertensive efficacy of sustained-release verapamil. *J Clin Hypertens.* 1987 ;3:536-46. (1)
- ^{e43} Smith DH, Neutel JM, Jankelow D, Pretorius JJ, Myburgh DP. A comparative study of atenolol, nifedipine and their combination in the treatment of hypertension. *S Afr Med J.* 1991 Jan 5;79:12-5. (1)
- ^{e44} Veterans Administration Cooperative Study Groups on Antihypertensive Agents. Low-dose captopril therapy in mild and moderate hypertension. *Hypertension.* 1983;5:III139-144. (1)
- ^{e45} Smith DH, Neutel JM, Black HR, Schoenberger JA, Weber MA. Once-daily monotherapy with trandolapril in the treatment of hypertension. *J Hum Hypertens.* 1996;10:129-34. (3)
- ^{e46} Ruilope LM. Comparison of a new vasodilating beta-blocker, carvedilol, with atenolol in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1994;7:129-36. (3)
- ^{e47} Yoneda S, Kako T, Koketsu M, Hayano J, Asakawa T, Fujinami T, Kato T. Single administration of captopril and combined use with beta-blocker and/or thiazide diuretic in the treatment of essential hypertension. *Angiology.* 1991;42:914-23. (2)
- ^{e48} Zachariah PK. Nitrendipine as an antihypertensive agent. *Eur Heart J.* 1987;8 Suppl K:63-7. (3)
- ^{e49} Olvera R, Samaniego V, Moguel R, Meaney E. Efficacy and tolerability of amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1991;11:237-41. (1)
- ^{e50} Ruilope L, Jäger B, Prichard B. Eprosartan versus enalapril in elderly patients with hypertension: a double-blind, randomized trial. *Blood Press.* 2001;10:223-9. (3)
- ^{e51} Punzi H, Lewin A, Lukić T, Goodin T, Wei Chen. Efficacy and safety of nebivolol in Hispanics with stage I-II hypertension: a randomized placebo-controlled trial. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4:349-57. (3)

- e⁵² Philipp T, Glazer RD, Wernsing M, Yen J. Initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with monotherapy in the treatment of hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2011;5:417-24. (3)
- e⁵³ Papademetriou V, Prisant LM, Neutel JM, Weir MR. Efficacy of low-dose combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide compared with amlodipine and enalapril in men and women with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1981;81:1363-5 (5)
- e⁵⁴ Pareek A, Chandurkar NB, Sharma R, Tiwari D, Gupta BS. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of metoprolol extended release/amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension: a randomized, parallel-group, multicentre comparison with losartan plus amlodipine. *Clin Drug Investig.* 2010;30:123-31. (2)
- e⁵⁵ Oparil S, Aurup P, Snavely D, Goldberg A. Efficacy and safety of losartan/hydrochlorothiazide in patients with severe hypertension. *Am J Cardiol.* 2001;87:721-6. (3)
- e⁵⁶ Nissinen A, Tuomilehto J. Evaluation of the antihypertensive effect of atenolol in fixed or free combination with chlorthalidone. *Pharmatherapeutica.* 1980;2:462-8. (1)
- e⁵⁷ Kundu SC, Bhattacharya A, Vakil HB. Ramipril and methyldopa compared in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Ther.* 1990;12:393-7. (3)
- e⁵⁸ Mengden T, Hübner R, Bramlage P. Office and ambulatory blood pressure control with a fixed-dose combination of candesartan and hydrochlorothiazide in previously uncontrolled hypertensive patients: results of CHILI CU Soon. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:761-9. (3)
- e⁵⁹ Imbs JL, Nisse-Durgeat S; French Collaborative Candesartan Study Group. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil vs. amlodipine as assessed by home blood pressure in hypertensive patients. *Int J Clin Pract.* 2005;59:78-84. (3)
- e⁶⁰ Giles TD, Robinson TD. Effects of olmesartan medoxomil on systolic blood pressure and pulse pressure in the management of hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:690-5. (5)
- e⁶¹ Teeuw AH, Leenen FH, Geyskes GG, Boer P. Atenolol and chlorthalidone on blood pressure, heart rate, and plasma renin activity in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25:294-302. (5)
- e⁶² Okeahialam BN, Thacher TD, Ibrahim TM, Anjorin FI. Lacidipine in the treatment of hypertension in black African people: antihypertensive, biochemical and haematological effects. *Curr Med Res Opin.* 2000;16:184-9. (3)
- e⁶³ Os I, Bratland B, Dahløf B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens.* 1991;9:1097-104. (3)
- e⁶⁴ Govind U, Munro BF, Robertson LI. A fixed combination of metoprolol and chlorthalidone in hypertension. A clinical trial in general practice. *S Afr Med J.* 1981;60:921-4. (1)
- e⁶⁵ Bossini A, Di Veroli C, Cavallotti G, Cagli V. Felodipine ER formulation in the treatment of mild hypertension: efficacy and tolerability vs placebo. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;30:567-71. (1)
- e⁶⁶ Campbell LM, Cowen KJ, Cranfield FR, Goves JR, Jones DF, Lees CT, Richardson PD, Teal JA, Timerick SJ. Felodipine-ER once daily as monotherapy in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;15:569-73. (1)

- ^{e67} Carr AA, Bottini PB, Prisant LM, Fisher LD, Devane JG, O'Brien DE, Rhoades RB. Once-daily verapamil in the treatment of mild-to-moderate hypertension: a double-blind placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Pharmacol*. 1991;31:144-50. (1)
- ^{e68} Chalmers JP, Wing LM, Grygiel JJ, West MJ, Graham JR, Bune AJ. Effects of once daily indapamide and pindolol on blood pressure, plasma aldosterone concentration and plasma renin activity in a general practice setting. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;22:191-6. (1)
- ^{e69} Biston P, Mélot C, Degaute JP, Clement D, Quidbach A. Prolonged antihypertensive effect of amlodipine: a prospective double-blind randomized study. *Blood Press*. 1999;8:43-8. (1)
- ^{e70} Bainbridge AD, Macfadyen RJ, Stark S, Lees KR, Reid JL. The antihypertensive efficacy and tolerability of a low dose combination of ramipril and felodipine ER in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;36:323-30. (1)
- ^{e71} Chan TY, Woo KS, Nicholls MG. The application of nebivolol in essential hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Cardiol*. 1992 ;35:387-95. (1) (2)
- ^{e72} Fritschka E, Distler A, Gotzen R, Thiede HM, Philipp T. Crossover comparison of nitrendipine with propranolol in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984;6 Suppl 7:S1100-4. (1)
- ^{e73} Gennari C, Nami R, Pavese G, Gagnani S, Bianchini C, Buracchi P. Calcium-channel blockade (nitrendipine) in combination with ACE inhibition (captopril) in the treatment of mild to moderate hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1989;3 Suppl 1:319-25. (1)
- ^{e74} Giorgi G, Legramante JM, Fioravanti G, Paies G, Legramante A. A comparative study of doxazosin versus atenolol in mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J*. 1988;116:1801-5. (1)
- ^{e75} Giles TD, Sander GE, Roffidal LC, Thomas MG, Given MB, Quiroz AC. Comparison of nitrendipine and hydrochlorothiazide for systemic hypertension.. *Am J Cardiol*. 1987;60:103-6. (1)
- ^{e76} Hansson L, Berglund G, Andersson O, Holm M. Controlled trial of acebutolol in hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;12:89-92. (1)
- ^{e77} Grandinetti O, Feraco E. Middle term evaluation of amlodipine vs nitrendipine: efficacy, safety and metabolic effects in elderly hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 1993;15 Suppl 1:197-210. (1)
- ^{e78} Ames R, Griffing G, Marbury T, Miller E, Schoenberger J, Glenn B, Benn V, Wilkinson D. Effectiveness of indapamide versus enalapril as second-step therapy of systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1992;69:267-70. (1)
- ^{e79} Lijnen P, Fagard R, Staessen J, Amery A. Antihypertensive effect of doxazosin and atenolol in short- and long-term double-blind comparison.. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1990 ;12:563-73. (1)
- ^{e80} McCormack PM, Latham AN, Mee F, Atkins N, O'Brien ET, O'Malley K. The efficacy and duration of action of sustained-release verapamil in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;13 Suppl 4:S34-7. (1)

- ^{e81} Nash DT, Schonfeld G, Reeves RL, Black H, Weidler DJ. A double-blind parallel trial to assess the efficacy of doxazosin, atenolol and placebo in patients with mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;59:87G-90G. (1)
- ^{e82} Honoré P. Bisoprolol versus hydrochlorothiazide plus amiloride in essential hypertension, a randomized double-blind study. *Eur Heart J.* 1987;8 Suppl M:95-102. (1)
- ^{e83} McPhillips JJ, Schwemer GT, Scott DI, Zinny M, Patterson D. Effects of carvedilol on blood pressure in patients with mild to moderate hypertension. A dose response study. *Drugs.* 1988;36 Suppl 6:82-91. (1)
- ^{e84} Curry RC Jr, Schwartz KM, Urban PL. Atenolol and chlorthalidone therapy for hypertension: a double-blind comparison. *South Med J.* 1988;81:1401-6, 1411. (1)
- ^{e85} Bracchetti D, Gradnik R, Alberti A, Brunelli A, Orselli L, Leonardi G, Pavesi PC, Cantelli I. A double-blind comparison of bisoprolol and captopril for treatment of essential hypertension in the elderly. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990;4:261-4. (1)
- ^{e86} Ferguson RK, Vlasses PH, Irvin JD, Swanson BN, Lee RB. A comparative pilot study of enalapril, a new converting enzyme inhibitor, and hydrochlorothiazide in essential hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1982;22:281-9. (1)
- ^{e87} Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Koehn DK. Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1989;2:154-7. (2)
- ^{e88} Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH Jr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens.* 2010;23:440-6. (1) (5)
- ^{e89} Martina B, Weinbacher M, Drewe J, Gasser P. Effects of losartan titrated to losartan/hydrochlorothiazide and amlodipine on blood pressure and peripheral capillary microcirculation in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens.* 1998;12:473-8. (1)
- ^{e90} Lijnen P, Fagard R, Staessen J, Amery A. Short-term double-blind comparison of doxazosin and atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;12:461-6. (1)
- ^{e91} Nechwatal W, Berger J, Blumrich W, Bouzo H, Brandl K, Braun S, Laukaitis A, Müller G, Ryba W, Schreiegg J. A double-blind comparative study of doxazosin and nitrendipine in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Am Heart J.* 1988;116:1806-14. (1)
- ^{e92} Gostick NK, Mayhew SR, Mukerji D, Bradley I, Ganvir P, Shepherd F, Davis A, MacKay D, Hopwood AM. A randomised comparative trial of nicardipine versus amiloride and hydrochlorothiazide in mild to moderate hypertension. A report from the General Practitioner Hypertension Study Group. *J Hum Hypertens.* 1989;3:141-4 (1)
- ^{e93} M A Martin, C A Phillips, and A J Smith. Acebutolol in hypertension--double-blind trial against placebo. *Br J Clin Pharmacol.* 1978; 6: 351-356. (1)
- ^{e94} Nievel JG, Harvard CW. Assessment of the efficacy and acceptability of an acebutolol/hydrochlorothiazide combination in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Curr Med Res Opin.* 1981;7:526-35. (1)

- e⁹⁵ Grell GA, Forrester TE, Alleyne GA. Comparison of the effectiveness of a beta blocker (atenolol) and a diuretic (chlorthalidone) in black hypertensive patients. *South Med J*. 1984;77:1524-9. (1)
- e⁹⁶ Costa FV, Borghi C, Mussi A, Ambrosioni E. Antihypertensive efficacy of two low dosages of hydrochlorothiazide in patients treated with captopril. *Clin Ther*. 1985;6:717-724 (1)
- e⁹⁷ Mohler ER, Herrington D, Ouyang P, Mangano C, Ritter S, Davis P, Purkayastha D, Gatlin M, Vogel RA; EXPLORE Investigators. A randomized, double-blind trial comparing the effects of amlodipine besylate/benazepril HCl vs amlodipine on endothelial function and blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8:692-8. (1)
- e⁹⁸ M. A. Baez, D. C. Garg, N. S. Jallad, and D. J. Weidler. Antihypertensive effect of doxazosin in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1986; 21(Suppl 1): 63S-67S. (1)
- e⁹⁹ Mörlin C, Baglivo H, Boeijinga JK, Breckenridge AM, Clement D, Johnston GD, Klein W, Kramer R, Luccioni R, Meurer KA, et al. Comparative trial of lisinopril and nifedipine in mild to severe essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;9 Suppl 3:S49-52. (1)
- e¹⁰⁰ Canter D, Frank GJ, Knapp LE, Phelps M, Quade M, Texter M. Quinapril and hydrochlorothiazide combination for control of hypertension: assessment by factorial design. *J Hum Hypertens*. 1994;8:155-62. (1)
- e¹⁰¹ Hartmann A, Schwietzer G, Stratmann D, Kaltenbach M, Kober G. Effects of nitrendipine and lisinopril on blood pressure and sodium excretion in ciclosporin-associated hypertension after heart transplantation. *Cardiology*. 1993;83:141-9. (1)
- e¹⁰² Ajayi AA, Akintomide AO. The efficacy and tolerability of amlodipine and hydrochlorothiazide in Nigerians with essential hypertension. *J Natl Med Assoc*. 1995;87:485-8. (1)
- e¹⁰³ W. Hart and R. J. Clarke ACE inhibition versus calcium antagonism in the treatment of mild to moderate hypertension: a multicentre study. *Postgrad Med J*. 1993; 69: 450-455. (1)
- e¹⁰⁴ Goldberg 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*. 1995;75:793-5. (1)
- e¹⁰⁵ Boulet AP, Chockalingam A, Fodor JG, Laplante L, Houde M, Lenis J, Logan AG, Robitaille MN, Ryan D, Spénard J. Treatment of mild-to-moderate hypertension: comparison between a calcium-channel blocker and a potassium-sparing diuretic. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18 Suppl 9:S45-50. (1)
- e¹⁰⁶ Franz IW, Agrawal B, Wiewel D, Ketelhut R. Comparison of the antihypertensive effects of carvedilol and metoprolol on resting and exercise blood pressure *Clin Investig*. 1992;70 Suppl 1:S53-7. (1)
- e¹⁰⁷ Mehta JL, Lopez LM, Vlachakis ND, Gradman AH, Nash DT, O'Connell MT, Garland WT, Pickering BI. Double-blind evaluation of the dose-response relationship of amlodipine in essential hypertension. *Am Heart J*. 1993;125:1704-10. (1)

- e108 Bell TP, DeQuattro V, Lasseter KC, Ruff D, Hardison JD, Cushing D, Kezer AE, Michelson EL. Effective dose range of candesartan cilexetil for systemic hypertension. Candesartan Cilexetil Study Investigators. *Am J Cardiol*. 1999;83:272-5, A6. (1)
- e110 Bursztyn M, Gavras I, Gourley L, DeSilva J, Whalen J, Gavras H. Effect of combination therapy with atenolol and the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril. *Clin Ther*. 1994;16:429-36. (1)
- e111 Franz IW, Behr U, Ketelhut R. Resting and exercise blood pressure with atenolol, enalapril and a low-dose combination. *J Hypertens Suppl*. 1987;5:S37-41. (1)
- e112 Moser M, Abraham PA, Bennett WM, Brachfeld N, Goodman RP, McKenney JM, Hollifield JW, Kirkendall WM, Lasseter KC, Leon AS, et al. The effects of benazepril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, in mild to moderate essential hypertension: a multicenter study. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;49:322-9. (1)
- e113 Gordon RD, Klemm SA, Tunny TJ, Wicks JR, Elmfeldt DB. Effects of felodipine, metoprolol and their combination on blood pressure at rest and during exercise and on volume regulatory hormones in hypertensive patients. *Blood Press*. 1995;4:300-6. (1)
- e114 Frishman WH, Kirkendall W, Lunn J, McCarron D, Moser M, Schnaper H, Smith LK, Sowers J, Swartz S, Zawada E. Diuretics versus calcium-channel blockers in systemic hypertension: a preliminary multicenter experience with hydrochlorothiazide and sustained-release diltiazem. *Am J Cardiol*. 1985;56:92H-96H. (1)
- e115 Smith TR, Philipp T, Vaisse B, Bakris GL, Wernsing M, Yen J, Glazer R. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:355-64. (5) (2)
- e116 Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1145-51. (2) (4)
- e117 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97. (2) (4)
- e118 Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial *BMJ*. 2002;324:699-702. (2) (4)
- e119 Stumpe KO, Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens*. 2002;16 Suppl 2:S24-8. (6)
- e120 Oparil S. Comparative antihypertensive efficacy of olmesartan: comparison with other angiotensin II receptor antagonists. *J Hum Hypertens*. 2002;16 Suppl 2:S17-23. (2)
- e121 Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, Johnson BF, Reeves RL, Wombolt DG. Amlodipine versus atenolol in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1994;73:50A-54A. (1)

- e122 Brunner HR, Bidiville J, Waeber G, Porchet M, Nussberger J, Waeber . (1)
- e123 Fagher B, Katzman P, Hulthén UL, Henningsen NC, Thulin T. Antihypertensive efficacy and tolerability of enalapril and slow-release verapamil in essential hypertension: a double-blind, cross-over study. *J Intern Med.* 1991;230:219-26. (1)
- e124 Wu SC, Liu CP, Chiang HT, Lin SL. Prospective and randomized study of the antihypertensive effect and tolerability of three antihypertensive agents, losartan, amlodipine, and lisinopril, in hypertensive patients. *Heart Vessels.* 2004;19:13-8. (1)
- e125 Webster J, Robb OJ, Witte K, Petrie JC. Single doses of enalapril and atenolol in hypertensive patients treated with bendrofluazid *J Hypertens.* 1987;5:457-60. (1)
- e126 Webster J, Petrie JC, Robb OJ, Trafford J, Burgess J, Richardson PJ, Davidson C, Fairhurst G, Vandenburg MJ, Cooper WD, et al. Enalapril in moderate to severe hypertension .A comparison with atenolol *Br J Clin Pharmacol.* 1986;21:489-95. (1)
- e127 Pandhi P, Sahai J, Wahi PL, Sharma BK, Sharma PL. Double-blind, randomized, cross-over clinical trial of metoprolol and propranolol in mild to moderate essential hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1987;25:163-5. (1)
- e128 Wessels F. Double-blind comparison of doxazosin and enalapril in patients with mild or moderate essential hypertension. *Am Heart J.* 1991 Jan;121(1 Pt 2):299-303. (4)
- e129 Lucas C, Jenkins P, Mendels J, Due D, Forbes WP, Sirgo MA. The effectiveness of labetalol compared to hydrochlorothiazide in hypertensive black patients. *J Natl Med Assoc.* 1991 ;83:866-71. (1)
- e130 Eber B, Brussee H, Rotman B, Kramer R, Klein W. Evaluation of the antihypertensive effect of lisinopril compared with nifedipine in patients with mild to severe essential hypertension. *Angiology.* 1992;43:482-9. (1)
- e131 Chao CL, Lin YH, Lin LC, Lin LY, Tsai CT, Wang YC, Hwang JJ, Chen JC, Chiang FT. Efficacy and safety of valsartan/hydrochlorothiazide fixed-dose combination compared with amlodipine monotherapy as first-line therapy for mild to moderate hypertension. *J Int Med Res.* 2009;37:289-97. (1) (2)
- e132 Minami J, Furukata S, Ishimitsu T, Matsuoka H. Comparison of therapies between fixed-dose telmisartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *Int Heart J.* 2009;50:85-93. (2)
- e133 Maclean D, Mitchell ET, Coulson RR, Fitzsimons TJ, McDevitt DG. Atenolol-nifedipine combinations compared to atenolol alone in hypertension: efficacy and tolerability. *Br J Clin Pharmacol.* 1988 ;25:425-31. (1)
- e134 Costa FV, Borghi C, Ambrosioni E. Captopril and oxprenolol in a fixed combination with thiazide diuretics: comparison of their antihypertensive efficacy and metabolic effects. *Clin Ther.* 1984;6(5):708-18. (1)
- e135 McGill JB, Reilly PA. Combination treatment with telmisartan and hydrochlorothiazide in black patients with mild to moderate hypertension. *Clin Cardiol.* 200;24:66-72. (1)

e136 Gums JG, Lopez LM, Quay GP, Stein GH, McCarley DL. Comparative evaluation of enalapril and hydrochlorothiazide in elderly patients with mild to moderate hypertension. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988 ;22:680-4. (1)

e137 Hollifield JW, Heusner JJ, DesChamps M, Gray J, Spyker DA, Peace KE, Dickson B. Comparison of equal-weight oral dosages of verapamil hydrochloride and diltiazem hydrochloride in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Pharm.* 1988;7:129-34. (1)

e138 Rumboldt Z, Marinković M, Drinovec J. Enalapril versus captopril: a double-blind multicentre comparison in essential hypertension. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1988;8:181-8. (1)

e139 Pascoe J, Moon R, Gray D, Musgrove J. Enalapril maleate and atenolol combined with hydrochlorothiazide in moderate to severe essential hypertension. *N Z Med J.* 1985;98:951-3. (1)

e140 Salako BL, Kadiri S, Walker O, Fehintola FA. Evaluation of lacidipine (a calcium blocker) in the treatment of hypertension in black African people: a double-blind comparison with hydrochlorothiazide. *Afr J Med Med Sci.* 1998;27:73-5. (1)

e141 Shimosawa T, Gohchi K, Yatomi Y, Fujita T. Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension: losartan/hydrochlorothiazide vs. candesartan/amlodipine. *Hypertens Res.* 2007 ;30:831-7. (1)

e142 Velasco M, Guevara J, Morillo J, Ramírez A, Urbina-Quintana A, Hernández-Pieretti O. Antihypertensive effect of atenolol alone or combined with chlorthalidone in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1980 ;9:499-504. (1)

e142 Taylor SH, Lee PS, Sharma SK. A comparison of doxazosin and enalapril in the treatment of mild and moderate essential hypertension. *Am Heart J.* 1988;116:1820-5. (1)

e143 Rutan GH, Feig PU, May S, Kriegman AG, Brady EM. A comparison of once-daily atenolol and metoprolol using office and ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Pharmacol.* 1993;33:418-26. (1)

e144 Velasco M, Urbina A, Silva H, Fonseca R, Guevara J, Hernandez R, Pieretti OH. A double-blind, parallel, comparative evaluation of amlodipine vs. captopril in the monotherapeutic treatment of mild and moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17 Suppl 1:S19-21. (1)

e145 Webster J, Jeffers TA, Galloway DB, Petrie JC, Barker NP. Atenolol, methyldopa, and chlorthalidone in moderate hypertension. *Br Med J.* 1977;1:76-8. (1)

e146 Zanchetti A, Omboni S. Comparison of candesartan versus enalapril in essential hypertension. Italian Candesartan Study Group. *Am J Hypertens.* 2001;14:129-34. (1)

e147 Yutaka M, Mifune M, Kubota E, Itoh H, Saito I. Comparison of effects of low dose of spironolactone and a thiazide diuretic in patients with hypertension treated with an

angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin type 1 receptor blocker.

Clin Exp Hypertens. 2009 Nov;31(8):648-56. (1) (2)

e148 Hua AS, Kalowski S, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Hydrallazine with beta blockade and diuretic in the treatment of hypertension. *Med J Aust.* 1980;1:226-8. (1)

e149 Morley CA, Cavalcanti C, Perrins EJ, Sutton R. A comparison of once daily atenolol and metoprolol SA in mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15:715-7. (1)

e150 Lacourcière Y, Poirier L, Provencher P. Comparison of the effects of amlodipine and captopril on clinic and ambulatory blood pressure. *J. Hum Hypertens.* 1992;6 Suppl 1:S25-8. (1)

e151 Kuo SW, Pei-Dee, Hung YJ, Hsieh AT, Wu LY, Hsieh CH, He CT, Yang TC, Lian WC. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2003;16:623-8. (1)

e152 Salako LA, Falase AO, Aderounmu AF, Walker O. Assessment of a fixed-dosage combination of atenolol and chlorthalidone (Tenoretic) in hypertensive Nigerians. *Afr J Med Med Sci.* 1990;19:57-61. (1)

e153 Burgess ED, Lacourcière Y, Ruilope-Urioste LM, Oparil S, Kleiman JH, Krause S, Roniker B, Maurath C. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. *Clin Ther.* 2003;25:2388-404. (1)

e154 Young PH. A comparison of carvedilol with atenolol in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19 Suppl 1:S82-5. (1)

e155 Weir MR, Lavin PT. Comparison of the efficacy and tolerability of lisinopril and sustained-release verapamil in older patients with hypertension. *Clin Ther.* 1991;13:401-8. (1)

e156 Rumboldt Z, Simunić M, Bagatin J, Rumboldt M, Marinković M, Janezić A. Controlled multicentre comparison of captopril versus lisinopril in the treatment of mild-to-moderate arterial hypertension. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1993;13:35-41. (1)

e157 Webster J1, Robb OJ, Jeffers TA, Scott AK, Petrie JC. Once daily amlodipine in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;12 Suppl 7:S72-5. (1)

e158 Watts RW, Dufek A, Wing LM. Comparison of felodipine and enalapril monotherapy in essential hypertension. *Blood Press.* 1993;2:53-8. (1)

e159 Okanga JB. Atenolol (Tenormin) compared with methyldopa (Aldomet) in the treatment of hypertension. *East Afr Med J.* 1978;55:447-52. (1)

e160 Scott A K , Rigby J W , Webster J , Hawksworth G M, Petrie J C , and Lovell H G Atenolol and metoprolol once daily in hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed).*1982; 284: 1514-1516. (1)

e161 Leonetti G, Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez C, Abate G; European Study Investigators.82; 284: 1514-1516. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of

indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:37-46.

(5)

e162 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022-31. (2) (4)

e163 Bauer JH, Jones LB. Comparative studies: enalapril versus hydrochlorothiazide as first-step therapy for the treatment of primary hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1984;4:55-62.

(1)

e164 Schweizer J, Ulmer HJ, Benduhn H, Klebs S. Efficacy and tolerability of aliskiren 300 mg/hydrochlorothiazide 25 mg (\pm amlodipine 5 mg) in hypertensive patients not controlled by candesartan 32 mg plus HCT 25mg. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:131-40. (5)

e165 Videbaek LM, Jacobsen IA. Crossover comparison of the pharmacokinetics of amlodipine and felodipine ER in hypertensive patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997;35:514-8.

(5) (1)

e166 Ohman KP, Karlberg BE. Enalapril and atenolol in primary hypertension--a comparative study of blood pressure lowering and hormonal effects. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1984;79:93-7. (1)

e167 Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L, Schofield L, Purkayastha D, Baron M. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:495-501

(5) (3)

e168 Lai WT, Park JE, Dongre N, Wang J. Efficacy, safety, and tolerability of valsartan/hydrochlorothiazide in Asian patients with essential hypertension. *Adv Ther.* 201;28:427-38. (5) (2)

e169 Menne J, Farsang C, Deák L, Klebs S, Meier M, Handrock R, Sieder C, Haller H. Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *J Hypertens.* 2008;26:1860-7.

(1)

e170 Aberg H, Frithz G, Mörlin C. Comparison of captopril (SQ 14225) with hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1981;19:368-71.

(1)

e171 Guul SJ, Os I, Jounela AJ. The efficacy and tolerability of enalapril in a formulation with a very low dose of hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to enalapril monotherapy. *Am J Hypertens.* 1995 ;8:727-31. (3)

e172 Ferguson RK, Vlasses PH, Irvin JD, Swanson BN, Lee RB. A comparative pilot study of enalapril, a new converting enzyme inhibitor, and hydrochlorothiazide in essential hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1982;22:281-9. (1)

e173 Fujiwara T, li Y, Hatsuzawa J, Murase H, Watanabe T, Murakami M, Kimura N, Buch J, Tsuchihashi T, Saruta T. The Phase III, double-blind, parallel-group controlled study of

amlodipine 10 mg once daily in Japanese patients with essential hypertension who insufficiently responded to amlodipine 5 mg once daily. *J Hum Hypertens*. 2009;23:521-9.

(2)

e174 Abengowe CU. A double-blind comparison of acebutolol (Sectral) and propranolol (Inderal) in the treatment of hypertension in black Nigerian patients. *J Int Med Res*. 1985;13:116-21.

(1)

(2)

e175 Davies J, Jensen H, Garsdal P. A double-blind comparison of amlodipine and placebo added to open enalapril in patients with moderate to severe essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17 Suppl 1:S16-8. (1)

e176 Dixon MS, Thomas P, Sheridan DJ. A randomized double-blind study of bisoprolol versus atenolol in mild to moderate essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38:21-4.

(1)

(3)

e177 de Planque BA. A double-blind comparative study of doxazosin and prazosin when administered with beta-blockers or diuretics. *Am Heart J*. 1991;121:304-11. (1)

e178 Cappuccio FP, Markandu ND, Singer DR, Buckley MG, Miller MA, Sagnella GA, MacGregor GA. A double-blind crossover study of the effect of concomitant diuretic therapy in hypertensive patients treated with amlodipine. *Am J Hypertens*. 1991;4:297-302.

(1)

e179 Fagard R, Lijnen P, Pardaens K, Thijs L, Vinck W. A randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover study of losartan and enalapril in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2001;15:161-7. (1)

e180 Andrén L, Svensson A, Hansson L. Captopril or atenolol in essential hypertension. *Acta Med Scand Suppl*. 1983;677:115-8. (1)

e181 Boike SC, Durley Y, Cubberley RB. Atenolol and chlorthalidone administered alone and in combination for essential hypertension. *Clin Pharm*. 1982;1:449-53. (3)

e182 Franco RJ, Goldflus S, McQuitty M, Oigman W; Valsartan/HCTZ Combination Therapy in Brazil Study Group. Efficacy and tolerability of the combination valsartan/hydrochlorothiazide compared with amlodipine in a mild-to-moderately hypertensive Brazilian population *Blood Press Suppl*. 2003;2:41-7. (2)

e183 Cappuccio FP, Markandu ND, Singer DR, Crane M, Carney C, MacGregor GA. Double-blind comparison between nifedipine and amlodipine for the treatment of essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1993;7:365-8. (1)

e184 Durel LA, Hayashi PJ, Weidler DJ, Schneiderman N. Effectiveness of antihypertensive medications in office and ambulatory settings: a placebo-controlled comparison of atenolol, metoprolol, chlorthalidone, verapamil, and an atenolol-chlorthalidone combination *J Clin Pharmacol*. 1992;32:564-70. (1)

e185 Chrysant SG, Fagan T, Glazer R, Kriegman A. Effects of benazepril and hydrochlorothiazide, given alone and in low- and high-dose combinations, on blood pressure in patients with hypertension. *Arch Fam Med*. 1996;5:17-24; (3)

e186 Caponnetto S, Alberti D, Bafico GL, Bertulla A, Camerieri A, Francucci BM, Gatto E, Gentile A, Livi S, Mereto PE, et al. Effects of two doses of the fixed-combination chlorthalidone and slow-release metoprolol on blood pressure at rest and during exercise: a multicenter study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1986;24:574-9. (3)

e187 el Mangoush M1, Singh NK, Kumar S, Basha A, Gupta BS, Bolya YK, Gamati A. Efficacy of enalapril in essential hypertension and its comparison with atenolol. *Postgrad Med J.* 1990;66:446-9. (3)

e188 Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Preti P, Perrone T, Maffioli P, Derosa G. Effects of valsartan versus olmesartan addition to amlodipine/hydrochlorothiazide combination in treating stage 2 hypertensive patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:629-36. (3)

e189 Bakris G, Sica D, Ram V, Fagan T, Vaitkus PT, Anders RJ. A comparative trial of controlled-onset, extended-release verapamil, enalapril, and losartan on blood pressure and heart rate changes. *Am J Hypertens.* 2002;15:53-7. (3)

e190 Chrysant SG, Bakris GL. Amlodipine/benazepril combination therapy for hypertensive patients nonresponsive to benazepril monotherapy. *Am J Hypertens.* 2004;17:590-6. (3)

e191 Bönner G; Multicentre Study Group. Antihypertensive efficacy and tolerability of candesartan-hydrochlorothiazide 32/12.5 mg and 32/25 mg in patients not optimally controlled with candesartan monotherapy. *Blood Press Suppl.* 2008;2:22-30. (3)

e192 Destro M, Crikelair N, Yen J, Glazer R. Triple combination therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide vs dual combination therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide for stage 2 hypertensive patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:821-7. (3)

e 193 Glasser SP, Neutel JM, Gana TJ, Albert KS. Efficacy and safety of a once daily graded-release diltiazem formulation in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2003 ;16:51-8. (4)

e194 DeQuattro V, Lee D, Messerli F. Efficacy of combination therapy with trandolapril and verapamil sr in primary hypertension: a 4 x 4 trial design. *Clin Exp Hypertens.* 1997;19:373-87. (5) (3)

e195 Elliott WJ, Montoro R, Smith D, Leibowitz M, Hwang C, Gradman AH, Schleman M, Klibaner M. Comparison of two strategies for intensifying antihypertensive treatment: low-dose combination (enalapril + felodipine ER) versus increased dose of monotherapy (enalapril) . *Am J Hypertens.* 1999;12:691-6. (3)

e196 Bahena JH, Estrella ME, Muñoz M. Quinapril versus atenolol in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 1992;14:527-36. (2)

e197 Davidov M. Acebutolol in essential hypertension: results of two multicenter studies against placebo and propranolol. *Am Heart J.* 1985;109:1158-67. (3)

e198 Bochsler JA, Simmons RL, Ward PJ, Chester PC, Latham AN. Verapamil SR and propranolol LA: a comparison of efficacy and side effects in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens.* 1988;1:305-10. (1) (3)

- e199 Bühler FR, Berglund G, Anderson OK, Brunner HR, Scherrer U, van Brummelen P, Distler A, Philipp T, Fogari R, Mimran A, et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8 Suppl 11:S122-7. (6)
- e200 Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Bush C, Keefe DL. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. *J Hypertens.* 2009;27:1493-501. (6)
- e201 Ferguson RK, Vlasses PH, Irvin JD, Swanson BN, Lee RB. A comparative pilot study of enalapril, a new converting enzyme inhibitor, and hydrochlorothiazide in essential hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1982;22:281-9. (1)
- e202 Holzgreve H, Distler A, Michaelis J, Philipp T, Wellek S. Hydrochlorothiazide and verapamil in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18 Suppl 6:S33-7. (3)
- e203 Holzgreve H.; Distler A.; Michaelis J.; Philipp T.; Wellek S. Verapamil versus hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: results of long term double blind comparative trial. *BMJ.*1989; 299: 881–886. (3)
- e204 Byyny RL, LoVerde M, Mitchell W. Treatment of hypertension in the elderly with a new calcium channel blocking drug, nitrendipine. *Am J Med.* 1989;86:49-55. (1)
- e205 Cappuccio FP, Markandu ND, Singer DR, MacGregor GA. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. *J Hypertens.* 1993;11:839-47. (1)
- e206 Abson CP, Levy LM, Eyherabide G. Once-daily atenolol in hypertensive Zimbabwean blacks. A double-blind trial using two different doses. *S Afr Med J.* 1981;60:47-8. (1)
- e207 Cappuccio FP, Markandu ND, Tucker FA, Shore AC, MacGregor GA. A double-blind study of the blood pressure lowering effect of a thiazide diuretic in hypertensive patients already on nifedipine and a beta-blocker. *J Hypertens.* 1987;5:733-8. (1)
- e208 Bracchetti D, Gradnik R, Alberti A, Brunelli A, Orselli L, Leonardi G, Pavesi PC, Cantelli I. A double-blind comparison of bisoprolol and captopril for treatment of essential hypertension in the elderly. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990;4:261-4. (1)
- e209 Chen MF, Yang CY, Chen WJ, Lee CM, Wu CC, Liao CS, Lee YT. A double-blind comparison of once-daily metoprolol controlled-release and atenolol in the treatment of Chinese patients with mild to moderate hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1995;9:401-6. (2)
- e210 Bueno J, Amiguet JA, Carasusan J, Cebollada J, Carretero J. Bisoprolol vs. chlorthalidone: a randomized, double-blind, comparative study in arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16 Suppl 5:S189-92. (1)
- e211 Chatterji AN. A randomized crossover comparison of acebutolol and methyldopa in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Curr Med Res Opin.* 1978;5:675-81. (1)

- e212 Association of Black Cardiologists (ABC) Candesartan Study Group. Evaluation of candesartan cilexetil in black patients with systemic hypertension: the ABC Trial. *Heart Dis.* 2000;2:392-9. (3)
- e213 Bakris GL, Iyengar M, Lukas MA, Ordronneau P, Weber MA. Effect of combining extended-release carvedilol and lisinopril in hypertension: results of the COSMOS study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12:678-86. (3)
- e214 Fogari R, Mugellini A, Derosa G; CANDIA (CANdesartan and DIuretic vs. Amlodipine in hypertensive patients) Study Group. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide and amlodipine in patients with poorly controlled mild-to-moderate essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007;8:139-44. (2)
- e215 Motolese M, Muiesan G, Colombi A. Hypotensive effect of oxprenolol in mild to moderate hypertension: a multicentre controlled study. *J Clin Pharmacol.* 1975;8:21-31. (1)
- e216 Morgan T, Snowden R, Butcher L. Effect of carvedilol and metoprolol on blood pressure, blood flow, and vascular resistance. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10 Suppl 11:S124-9. (1)
- e217 De Divitiis O, Di Somma S, Petitto M, Fazio S, Ligouri V. Indapamide and atenolol in the treatment of hypertension: double-blind comparative and combination study. *Curr Med Res Opin.* 1983;8:493-500. (1)
- e218 Searle M, Dathan R, Dean S, Christensen CC, Westheim A. Doxazosin in combination with atenolol in essential hypertension: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39:299-300. (1)
- e219 Lacourcière Y, Poirier L, Boucher S, Spenard J. Comparative effects of diltiazem sustained-release formulation and metoprolol on ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;48:318-24. (2)
- e220 Schrijver G, Weinberger MH. Hydrochlorothiazide and spironolactone in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25:33-42. (3)
- e221 Oparil S. Candesartan cilexetil in combination with low-dose hydrochlorothiazide is effective in severe hypertension. *Am J Cardiol.* 1999;84:35S-41S. (3)
- e222 Andrén L, Karlberg B, Ohman P, Svensson A, Asplund J, Hansson L. Captopril and atenolol combined with hydrochlorothiazide in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;14 Suppl 2:107S-111S. (3)
- e223 The Canadian Enalapril Study Group. Comparison of monotherapy with enalapril and atenolol in mild to moderate hypertension. The Canadian Enalapril Study Group. *CMAJ.* 1987; 137: 803-808. (3)
- e224 Papademetriou V. Comparison of Nebivolol monotherapy versus Nebivolol in combination with other antihypertensive therapies for the treatment of hypertension. *Am J Cardiol.* 2009;103:273-8. (3)
- e225 Tarkiainen A, Saraste K, Seppälä T, Gordin A, Auvinen J. A controlled study of the antihypertensive effect of carteolol, a new β -adrenergic receptor blocking drug, in combination

- with hydrochlorthiazide and amiloride. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;19:239-44. (1)
(3)
- e226 Schmidt A, Adam SA, Kolloch R, Weidinger G, Handrock R. Antihypertensive effects of valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension. *Blood Press.* 2001;10:230-7. (3)
- e227 Holland OB, Gomez-Sanchez CE, Kuhnert LV, Poindexter C, Pak CY. Antihypertensive comparison of furosemide with hydrochlorothiazide for black patients. *Arch Intern Med.* 1979;139:1015-21. (1) (3)
- e228 Leon AS, Hunninghake DB. A multiclinic double-blind comparison of timolol and hydrochlorothiazide alone and in combination in the treatment of essential hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1983;23:5-15. (3)
- e229 Woo J, Woo KS, Kin T, Vallance-Owen J. A single-blind, randomized, cross-over study of angiotensin-converting enzyme inhibitor and triamterene and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension in the elderly. *Arch Intern Med.* 1987;147:1386-9. (2)
- e230 Kochar MS, Bolek G, Kalbfleisch JH, Olzinski P. A 52-week comparison of lisinopril, hydrochlorothiazide, and their combination in hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1987;27:373-7. (3) (1)
- e231 Tuomilehto J, Nissinen A. Double-blind comparison of metoprolol, alprenolol, and oxprenolol in hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 1979;16:369-74. (3)
- e232 Pool JL, Guthrie RM, Littlejohn TW 3rd, Raskin P, Shephard AM, Weber MA, Weir MR, Wilson TW, Wright J, Kassler-Taub KB, Reeves RA. Dose-related antihypertensive effects of irbesartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 1998;11:462-70. (3)
- e233 Vander Elst E, Dombey SL, Lawrence J, Vlassak W. Controlled comparison of the effects of furosemide and hydrochlorothiazide added to propranolol in the treatment of hypertension. *Am Heart J.* 1981;102:734-40. (3)
- e234 Medical Research Council Working Party. Comparison of the antihypertensive efficacy and adverse reactions to two doses of bendrofluazide and hydrochlorothiazide and the effect of potassium supplementation on the hypotensive action of bendrofluazide: substudies of the Medical Research Council's trials of treatment of mild hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1987;27:271-7. (6)
- e235 Trenkwalder P, Plaschke M, Aulehner R, Lydtin H. Felodipine or hydrochlorothiazide/triamterene for treatment of hypertension in the elderly: effects on blood pressure, hypertensive heart disease, metabolic and hormonal parameters. *Blood Press.* 1996;5:154-63. (3)
- e236 Sun NL, Zhu JR, Zhao Y, Tu YM; Co-Diovan Trial Investigators. Combination antihypertensive therapy with valsartan and hydrochlorothiazide in Chinese patients with mild-to-moderate hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:2863-71. (2)

- e237 Wahl J, Singh BN, Thoden WR. Comparative hypotensive effects of acebutolol and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind multicenter evaluation. *Am Heart J.* 1986;111:353-62. (3)
- e238 Arriaga-Gracia J, Sánchez-García JL, González-García CA. Niacardipine or propranolol combined with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Proc West Pharmacol Soc.* 1993;36:39-43. (3)
- 239 Jäätelä A. Fixed combination of sotalol and hydrochlorothiazide in the treatment of uncomplicated hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;19:395-401. (3)
- e240 Dahlöf B, Hansson L, Acosta JH, Bolzano K, Fairhurst G, Ferreira C, Kaarsalo E, Silva MC, Simone A. Controlled trial of enalapril and hydrochlorothiazide in 200 hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1988 ;1:38-41. (3)
- e241 Rogstad B. A comparison of lisinopril and nifedipine in the treatment of mild to moderate hypertension. A multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46:487-9. (3)
- e242 The United Kingdom Lacidipine Study Group. A double-blind comparison of the efficacy and safety of lacidipine with atenolol in the treatment of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17 Suppl 4:S27-30. (3)
- e243 Radevski IV, Valtchanova ZP, Candy GP, Hlatswayo MN, Sareli P. Antihypertensive effect of low-dose hydrochlorothiazide alone or in combination with quinapril in black patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:713-21. (3)
- e244 Poulter NR, Sanderson JE, Thompson AV, Sever PS, Chang CL. Comparison of nifedipine and propranolol as second line agent for hypertension in black Kenyans. *BMJ.* 1993;306:621-2.
(6) (2)
- e245 Ernst ME, Carter BL, Goerdts CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension.* 2006;47:352-8. (1)
- e246 Campo C, Fernández G, González-Esteban J, Segura J, Ruilope LM; ESPADA Study Group. Comparative study of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with enalapril/HCTZ 20/6 mg: the ESPADA study. *Blood Press.* 2000;9:355-62. (6)
- e247 Nilsson OR, Atterhög JH, Castenfors J, Jorfelt L, Karlberg BE, Thulin T, Tolagen K, Wettre S, Ohman KP. A comparison of 100 mg atenolol and 100 mg metoprolol once a day at rest and during exercise in hypertensives. *Acta Med Scand.* 1984;216:301-7. (3)
- e248 Lavenius B, Hansson L. A double-blind comparison of spironolactone and hydrochlorothiazide in hypertensive patients treated with metoprolol. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1982;20:291-5. (3)
- e249 Saruta T, Ogihara T, Matsuoka H, Suzuki H, Toki M, Hirayama Y, Nonaka K, Takahashi K. Antihypertensive efficacy and safety of fixed-dose combination therapy with losartan plus hydrochlorothiazide in Japanese patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2007;30:729-39. (2)
- e250 Zhu JR, Bai J, Cai NS, Tang B, Fan WH, Guo JZ, Ke YN, Guo JX, Sheng LH, Lu ZY, Cheng NN. Efficacy and safety of telmisartan vs. losartan in control of mild-to-moderate hypertension: a multicentre, randomised, double-blind study. *Int J Clin Pract Suppl.* 2004;:46-9. (2)

- e251 Ding PY, Chu KM, Chiang HT, Shu KH. A double-blind ambulatory blood pressure monitoring study of the efficacy and tolerability of once-daily telmisartan 40 mg in comparison with losartan 50 mg in the treatment of mild-to-moderate hypertension in Taiwanese patients. *Int J Clin Pract Suppl.* 2004;:16-22. (2)
- e252 Li Y, Liu G, Jiang B, Gao R, Chen L, Su L, Li J. A comparison of initial treatment with losartan/HCTZ versus losartan monotherapy in chinese patients with mild to moderate essential hypertension. *Int J Clin Pract.* 2003;57:673-7. (2)
- e253 Bender AD, Carter CL, Hansen KB. Use of a diuretic combination of triamterene and hydrochlorothiazide in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1967;15(2):166-73 (3)
- e254 Anderson J, Godfrey BE, Hill DM, Munro-Faure AD, Sheldon J. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and of frusemide in the treatment of hypertensive patients. *Q J Med.* 1971;40:541-60. (1) (3)
- e255 Weir MR, Weber MA, Punzi HA, Serfer HM, Rosenblatt S, Cady WJ. A dose escalation trial comparing the combination of diltiazem SR and hydrochlorothiazide with the monotherapies in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1992 Apr;6:133-8. (3)
- e256 Oparil S, Levine JH, Zuschke CA, Gradman AH, Ripley E, Jones DW, Hardison JD, Cushing DJ, Prasad R, Michelson EL. Effects of candesartan cilexetil in patients with severe systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1999;84:289-93. (3)
- e257 Captopril Research Group of Japan (Chairman: M. Murakami. Clinical effects of low-dose captopril plus a thiazide diuretic on mild to moderate essential hypertension: a multicenter double-blind comparison with propranolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7 Suppl 1:S77-81. (2)
- e258 The GLANT Study. Study Group on Long-term Antihypertensive Therapy. A 12-month comparison of ACE inhibitor and CA antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension. *Hypertens Res.* 1995;18:235-44. (2)
- e259 Maxwell MH, Brachfeld J, Itskovitz H, Lunn JA, Moser M, Zawada ET. Blood pressure lowering and potassium conservation by triamterene-hydrochlorothiazide and amiloride-hydrochlorothiazide in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37:61-5. (3)
- e260 Oparil S, Guthrie R, Lewin AJ, Marbury T, Reilly K, Triscari J, Witcher JA. An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II-receptor blockers, irbesartan and losartan. *Clin Ther.* 1998;20:398-409. (3)
- e261 Pool J1, Oparil S, Hedner T, Glazer R, Oddou-Stock P, Hester A. Dose-responsive antihypertensive efficacy of valsartan, a new angiotensin II-receptor blocker. *Clin Ther.* 1998;20:1106-14. (3)
- e262 Ramsay LE, Yeo WW; Losartan Cough Study Group. Double-blind comparison of losartan, lisinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients with a previous angiotensin converting enzyme inhibitor-associated cough. *J Hypertens Suppl.* 1995;13:S73-6. (6)
- e263 Ohma KP, Milon H, Valnes K. Efficacy and tolerability of a combination tablet of candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide in insufficiently controlled primary hypertension-comparison with a combination of losartan and hydrochlorothiazide. *Blood Press.* 2000;9:214-20. (3)

- e264 Hawkins DW, Hall WD, Douglas MB, Cotsonis G. A multi-center analysis of the use of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive patient. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:1273-6. (3)
- e265 Gomez HJ, Smith SG 3rd, Moncloa F. Efficacy and safety of lisinopril in older patients with essential hypertension. *Am J Med.* 1988;85:35-7. (3)
- e266 Hall WD, Blackburn KL, Feig PU, Walsh PP, Mac Carthy EP Safety and efficacy of a new once-daily nifedipine slow-release formulation (NIF SR) compared to lisinopril (LIS) for the treatment of hypertension in elderly patients. *Am J Hypertens* 5:115A, 1992. (3)
- e267 Thomson M, Droussin AM, De Lame PA. The antihypertensive effect and safety of lisinopril in patients with mild to moderate essential hypertension. *Acta Cardiol.* 1990;45:297-309. (3)
- e268 Laher MS, Donohoe JF, Kelly JG, Doyle GD. Antihypertensive and renal effects of lisinopril in older patients with hypertension. *Am J Med.* 1988;85:38-43. (3)
- e269 Bakris G, Gradman A, Reif M, Wofford M, Munger M, Harris S, Vendetti J, Michelson EL, Wang R; CLAIM Study Investigators. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001;3:16-21. (3)
- e270 White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am J Hypertens.* 2004;17:347-53. (3)
- e271 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003. (3)
- e272 Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, Jacovides A, Bernhardt DC, Cabrera WJ, Watanabe LA, Barragan J, Matadamas N, Mendiola A, Woo KS, Zhu JR, Mejia AD, Bunt T, Dumortier T, Smith RD. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Ther.* 2000;22:1186-203. (3)
- e273 Poirier L, de Champlain J, Larochelle P, Lamarre-Cliche M, Lacourcière Y. A comparison of the efficacy and duration of action of telmisartan, amlodipine and ramipril in patients with confirmed ambulatory hypertension. *Blood Press Monit.* 2004;9:231-6. (1)
- e274 Weber MA, Byyny RL, Pratt JH, Faison EP, Snavely DB, Goldberg AI, Nelson EB. Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker, losartan. *Arch Intern Med.* 1995;155:405-11. (1)
- e275 Weir MR, Lavin PT. Comparison of the efficacy and tolerability of Prinivil and Procardia XL in black and white hypertensive patients. *Clin Ther.* 1992;14:730-9. (1)
- e276 Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res.* 2004;27:457-64. (1)

e277 Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Efficacy of losartan, valsartan, and telmisartan in patients with mild to moderate hypertension: A double-blind, placebo-controlled, crossover study using ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Med Res.* 2002;63:1-14. (1)

e278 Freier PA, Wollam GL, Hall WD, Unger DJ, Douglas MB, Bain RP. Freier PA, Wollam GL, Hall WD, Unger DJ, Douglas MB, Bain RP. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;36:731-7. (1)

e279 Scaglione R, Indovina A, Parrinello G, Lipari R, Mulè LG, Ganguzza A, Capuana G, Stampino CG, Licata G. Antihypertensive efficacy and effects of nitrendipine on cardiac and renal hemodynamics in mild to moderate hypertensive patients: randomized controlled trial versus hydrochlorothiazide. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1992;6:141-6. (1)

e280 Leary WP, Reyes AJ. Antihypertensive and metabolic effects of a combination of hydrochlorothiazide and amiloride. *S Afr Med J.* 1981;60:381-4. (1)

e281 Stein CM, Neill P, Kusemamuriwo T. Antihypertensive effects of low doses of hydrochlorothiazide in hypertensive black Zimbabweans. *Int J Cardiol.* 1992;37:231-5. (1)

e282 Middlemost SJ, Tager R, Davis J, Sareli P. Effectiveness of enalapril in combination with low-dose hydrochlorothiazide versus enalapril alone for mild to moderate systemic hypertension in black patients. *Am J Cardiol.* 1994;73:1092-7. (1)

e283 Pedersen OL. Comparison of metoprolol as hydrochlorothiazide and antihypertensive agents. *Eur J Clin Pharmacol.* 1976;10:381-5. (1)

e284 Forslund T, Franzén P, Backman R. Comparison of fosinopril and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *J Intern Med.* 1991;230:511-7. (1)

e285 Liedholm H, Ursing D. Antihypertensive effect and tolerability of two fixed combination of metoprolol and hydrochlorothiazide followed by a long-term tolerance study with one combination. *Ann Clin Res.* 1981;13 Suppl 30:45-53. (1)

e286 Poncelet P, Werquin S, Warembourg A, Ansquer JC, Boussac I, Lekieffre J, Carre A. A double-blind, randomized, comparative study of nitrendipine and enalapril in elderly hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18 Suppl 1:S67-70. (1)

e287 Radevski IV, Valtchanova SP, Candy GP, Tshele EF, Sareli P. Comparison of acebutolol with and without hydrochlorothiazide versus carvedilol with and without hydrochlorothiazide in black patients with mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1999;84:70-5. (1)

e288 Chalmers JP, Horvath JS, Korner PI, Tiller DJ, Bune AJ, England JD, Fletcher PJ. Quantitative effects of timolol and hydrochlorothiazide on blood pressure, heart rate and plasma renin activity: results of a double-blind factorial trial in patients with essential hypertension. *Clin Sci Mol Med Suppl.* 1973;3:517s-519s. (1)

e289 Chalmers JP, Korner PI, Tiller DJ, Bune AJ, Steiner JD, West MJ, Wing LM, Uther JF. Double-blind factorial trial of prindolol and hydrochlorothiazide in hypertension. *Med J Aust.* 1976;1:650-3. (1)

e290 Rasmussen S, Arnung K, Eskildsen PC, Nielsen PE. A comparative study of atenolol and metoprolol in the treatment of hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12:887-91.

(1)

e291. Rasmussen S, Arnung K, Eskildsen PC, Nielsen PE. A double-blind multicentre study of piretanide and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *J Int Med Res.* 1984;12:81-6. (1)

e292 Durley Y, Cubberley RB, Thomas S. Antihypertensive effect of oral timolol maleate and hydrochlorothiazide once daily compared with hydrochlorothiazide once daily. *Am J Hosp Pharm.* 1981;38:1161-4. (1)

e293 Watt SJ, Lee MR. A comparative trial of fixed ratio beta-adrenoceptor blocker and diuretic combination products in moderate hypertension. *Pharmatherapeutica.* 1980;2:487-93.

(1)

e294 Gilchrist NL, Nicholls MG, Ewer TC, Livesey JH, Sainsbury R. A comparison of long acting nifedipine and enalapril in elderly hypertensives: a randomised, single-blind, cross-over study. *J Hum Hypertens.* 1988;2:33-9. (1)

e295 Richardson PJ1, Meany TB, Johnston GD, Kondowe G, Grimmer SF, Breckenridge AM. Comparative efficacy of lisinopril and nifedipine retard in essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10 Suppl 10:S96-8.

(1)

e296 Johnston GD, Banks DC, Davies S, Duffin D, Garnham JC, Nicholls DP, Raj MV, Mansy S, Sloan P, Strouthidis TM, et al. A double blind comparative study of lisinopril and enalapril in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1991;5:405-10. (1)

e297 Rössner S, Weiner L. Atenolol and metoprolol: comparison of effects on blood pressure and serum lipoproteins, and side effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24:573-7. (1)

e298 Rizzini P, Castello C, Salvi S, Recchia G. Efficacy and safety of lacidipine, a new long-lasting calcium antagonist, in elderly hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17 Suppl 4:S38-43; (1)

e299 Dews I, Wiseman WT, al-Khawaja I, Stephens J, VandenBurg M. A comparison of single doses of lisinopril and enalapril in hypertension. *J Hum Hypertens.* 1989;3 Suppl 1:35-9.

(1)

e300 Cox JP, Duggan J, O'Boyle CA, Mee F, Walsh JB, Coakley D, O'Brien E, O'Malley K. A double-blind evaluation of captopril in elderly hypertensives. *J Hypertens.* 1989;7:299-303.

(1)

e301 McInnes GT, Findlay IN, Murray G, Cleland JG, Dargie HJ. Cardiovascular responses to verapamil and propranolol in hypertensive patients. *J Hypertens Suppl.* 1985;3:S219-21.

(1)

e302 Pool PE, Seagren SC, Salel AF. Effects of diltiazem on serum lipids, exercise performance and blood pressure: randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation for systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1985;56:86H-91H. (1)

- e303 Oren S, Viskoper JR, Zilles P. Antihypertensive efficacy of a once a day verapamil SR/trandolapril combination. *Int J Cardiol.* 1996;55:97-102. (1)
- e304 O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension.* 2007;49:276-84 (1)
- e305 Katzman PL, Henningsen NC, Hulthén UL. Amiloride compared with nitrendipine in treatment of essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1988;2:147-51. (1)
- e306 MacKay JH, Arcuri KE, Goldberg AI, Snapinn SM, Sweet CS. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components. *Arch Intern Med.* 1996;156:278-85. (1)
- e307 Soffer BA, Wright JT Jr, Pratt JH, Wiens B, Goldberg AI, Sweet CS. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension.* 1995;26:112-7. (1)
- e308 Khalil SI, El Zein O, El Mahadi Bella M. A double-blind, crossover study of acebutolol and hydrochlorothiazide/amiloride diuretic in Sudanese patients with essential hypertension. *Curr Med Res Opin.* 1982;8:39-43. (1)
- e309 Davies J, Jensen H, Garsdal P. A double-blind comparison of amlodipine and placebo added to open enalapril in patients with moderate to severe essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17 Suppl 1:S16-8. (1) (3)
- e310 Lewis R, Maclean D, Ioannides C, Johnston A, McDevitt DG. A comparison of bisoprolol and atenolol in the treatment of mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26:53-9. (1)
- e311 Herrick AL, Waller PC, Berkin KE, Pringle SD, Callender JS, Robertson MP, Findlay JG, Murray GD, Reid JL, Lorimer AR, et al. Comparison of enalapril and atenolol in mild to moderate hypertension. *Am J Med.* 1989;86:421-6. (1)
- e312 Kaplan NM, Sproul LE, Mulcahy WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. CARE Investigators. *Clin Ther.* 1993;15:810-8. (1)
- e313 Carlsen, J. E.; Buchmann, M.; Hoglund, C.; Pellinen, T.; Honkanen, T.; Soerensen, O. H.; Leth, A.; Maltbaek, N., 24-Hour Antihypertensive Effect of Oral Cilazapril? *Clin Drug Invest.* 1995;10:221-227. (1)
- e314 Himmelmann A, Keinänen-Kiukaanniemi S, Wester A, Redón J, Asmar R, Hedner T; Effect Study Group. The effect duration of candesartan cilexetil once daily, in comparison with enalapril once daily, in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press.* 2001;10(1):43-51. (1) (3)
- e315 Weir MR, Fagan T, Chrysant S, Flamenbaum W, Kaihlanen PM, Lueg M, Anzalone D. Comparison of the efficacy and tolerability of an angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) versus a calcium channel antagonist (diltiazem SR) in the treatment of moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 1994;8:531-7. (1)

- e316 Schnaper HW, Stein G, Schoenberger JA, Leon AS, Tuck ML, Taylor AA, Liss C, Shapiro DA. Comparison of enalapril and thiazide diuretics in the elderly hypertensive patient. *Gerontology*. 1987;33 Suppl 1:24-35. (1)
- e317 Fogari R, Taddei S, Holm-Bentzen M, Baszak J, Melani L, Schumacher K. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil 40 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg combination therapy versus olmesartan medoxomil 40 mg monotherapy in patients with moderate to severe hypertension: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre, multinational, phase III study. *Clin Drug Investig*. 2010;30:581-97. (1)
- e318 Frick MH, Halttunen P, Himanen P, Huttunen M, Pörsti P, Pitkääjärvi T, Pöyhönen L, Pyykönen ML, Reinikainen P, Salmela P, et al. A long-term double-blind comparison of doxazosin and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21 Suppl 1:55S-62S. (1)
- e319 Lacourcière Y. A multicenter, randomized, double-blind study of the antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan in patients aged > or = 65 years with mild to moderate hypertension. *Clin Ther*. 2000;22:1213-24. (1)
- e320 Jäättelä A, Pyörälä K. A controlled study on the antihypertensive effect of a new beta-adrenergic receptor blocking drug, metoprolol, in combination with chlorthalidone. *Br J Clin Pharmacol*. 1976;3:655-60. (1)
- e321 Kristensen BO, Brøns M, Christensen CK, Geday E, Jacobsen FK, Jensen SN, Linde NC. Antihypertensive effect of atenolol (100 mg once a day) and methyldopa (250 mg thrice a day). A double-blind cross-over multicentre study. *Acta Med Scand*. 1981;209:267-70. (1)
- e322 Lewis JE. Comparison of acebutolol and hydrochlorothiazide in essential hypertension. *Am Heart J*. 1985;109:1168-74. (1)
- e323 Ishimitsu T, Numabe A, Masuda T, Akabane T, Okamura A, Minami J, Matsuoka H. Angiotensin-II receptor antagonist combined with calcium channel blocker or diuretic for essential hypertension. *Hypertens Res*. 2009;32:962-8. (1)
- e324 Lyons D, Fowler G, Webster J, Hall ST, Petrie JC. An assessment of lacidipine and atenolol in mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37:45-51. (1)
- e325 Salerno CM, Demopoulos L, Mukherjee R, Gradman AH. Combination angiotensin receptor blocker/hydrochlorothiazide as initial therapy in the treatment of patients with severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6:614-20. (1)
- e326 Dunlay MC, Fitzpatrick V, Chrysant S, Francischetti EA, Goldberg AI, Sweet CS. Losartan potassium as initial therapy in patients with severe hypertension *J Hum Hypertens*. 1995;9:861-7. (1)
- e327 Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents. Olmesartan medoxomil versus antihypertensives. *J Hypertens Suppl*. 2001;19:S49-56. (1)
- e328 Stumpe KO, Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens*. 2002;16 Suppl 2:S24-8. (1)

- e329 Saito I, Kushiro T, Hirata K, Sato Y, Kobayashi F, Sagawa K, Hiramatsu K, Komiya M. The use of olmesartan medoxomil as monotherapy or in combination with other antihypertensive agents in elderly hypertensive patients in Japan. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:272-9. (1)
- e330 Kato J, Yokota N, Tamaki N, Kariya S, Kita T, Ayabe T, Eto T, Kitamura K. Comparison of combination therapies, including the angiotensin receptor blocker olmesartan and either a calcium channel blocker or a thiazide diuretic, in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2011;34:331-5. (1)
- e331 Kereiakes DJ, Neutel JM, Punzi HA, Xu J, Lipka LJ, Dubiel R. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide compared with benazepril and amlodipine besylate. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:361-72. (1)
- e332 Hunter Hypertension Research Group. Randomised, double-blind crossover comparison of once-daily captopril and lisinopril in patients with mild to moderate hypertension--a community-based study. *Clin Exp Hypertens*. 1993;15:423-34. (1)
- e333 Prichard BN, Jäger BA, Luszick JH, Küster LJ, Verboom CN, Hughes PR, Sauermann W, Küppers HE. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension. *Blood Press*. 2002;11:166-72. (1)
- e334 Frimodt-Moeller J, Poulsen DL, Kornerup HJ, Bech P. Quality of life, side effects and efficacy of lisinopril compared with metoprolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1991;5:215-21. (1)
- e335 Howes LG, Nguyen T, Jackson B. Safety and efficacy of quinapril in hypertensive geriatric patients. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:1135. (1)
- e336 Nifedipine-Atenolol Study Review Committee. Nifedipine and atenolol singly and combined for treatment of essential hypertension: comparative multicentre study in general practice in the United Kingdom. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:468-72. (1)
- e337 Karlberg BE, Nilsson O, Tolagen K, Nitelius E, Waern U. bOnce-daily metoprolol in primary hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;25:399-407. (1)
- e338 Rasmussen S, Rasmussen K. Influence of metoprolol, alone and in combination with a thiazide diuretic, on blood pressure, plasma volume, extracellular volume and glomerular filtration rate in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979;15:305-10. (1)
- e339 Rumboldt Z, Rumboldt M, Jurisic M. Indapamide versus beta-blocker therapy: a double-blind, crossover study in essential hypertension. *Curr Med Res Opin*. 1984;9:10-20. (1)
- e340 Ott P, Storm TL, Krusell LR, Jensen H, Badskjaer J, Faergeman O. Multicenter, double-blind comparison of doxazosin and atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol*. 1987;59:73G-77G. (1)

- e341 Kubik M, Kendall M, Ebbutt A, John V. Metoprolol with and without chlorthalidone in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25:25-32. (1)
- e342 Lessem JN, Rucinska E, Vickers FF, Espie J, Sromovsky JA. Long-term enalapril--a new converting enzyme inhibitor--in the treatment of mild to moderate essential hypertension, results of a worldwide multiclinic study. Comparing two ways of analyzing data. *Clin Exp Hypertens A.* 1985;7:1515-39. (1)
- e343 Palombo C, Marabotti C, Genovesi-Ebert A, Giuliano G, Giaconi S, Fommei E, Mezzasalma L, Ghione S. Long-term hypotensive treatment with nitrendipine in mild to moderate essential hypertension: preliminary results of a placebo-controlled study versus atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10 Suppl 10:S90-5. (1)
- e344 Prisant LM, Neutel JM, Ferdinand K, Papademetriou V, DeQuattro V, Hall WD, Weir MR. Low-dose combination therapy as first-line hypertension treatment for blacks and nonblacks *J Natl Med Assoc.* 1999; 91: 40-48. (1)
- e345 Jueng C, Halperin AK, Hashimoto F, Callender K. Nifedipine GITS and hydrochlorothiazide in essential hypertension. *J Clin Hypertens.* 1987;3:695-703. (1)
- e346 Neutel JM, Smith DH, Reilly PA. The efficacy and safety of telmisartan compared to enalapril in patients with severe hypertension. *Int J Clin Pract.* 1999;53:175-8. (1)
- e347 Swedish Lisinopril Study Group. Lisinopril combined with atenolol in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18:457-61. (1)
- e348 Oparil S, Lee J, Karki S, Melino M. Subgroup analyses of an efficacy and safety study of concomitant administration of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil: evaluation by baseline hypertension stage and prior antihypertensive medication use. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 ;54:427-36. (5)
- e349 Owens P, Kelly L, Nallen R, Ryan D, Fitzgerald D, O'Brien E. Comparison of antihypertensive and metabolic effects of losartan and losartan in combination with hydrochlorothiazide--a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2000;18:339-45. (3)
- e350 Leenen FH, Myers MG, Joyner CD, Toal CB. Differential effects of once-daily antihypertensive drugs on blood pressure, left ventricular mass and sympathetic activity: Nifedipine-GITS versus felodipine-ER versus enalapril. *Can J Cardiol.* 2002;18:1285-93. (3)
- e351 Asplund J. A fixed-ratio combination of metoprolol and hydrochlorothiazide (Co-betaloc(TM)) in essential hypertension: A comparison between the individual drugs. *Curr Ther Res.* 1981;29:387-394 (1)
- e352 Homuth V, Faulhaber HD, Loose U, Löffler K, Luft FC. Usefulness of piretanide plus ramipril for systemic hypertension: a multicenter trial. *Am J Cardiol.* 1993;72:666-71. (6)

- e353 Morgan TO, Louis WJ, MacDonald GJ, Conway EL, Bartholomeusz LC, Anderson AI, Cameron DP, Donnelly T, Frewin DB, Hooper MJ, et al. Antihypertensive efficacy and safety of perindopril in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind multicenter study versus atenoll. *Am J Med.* 1992;92:73S-78S. (3)
- e354 Scholze J, Bauer B, Massaro J. Antihypertensive profiles with ascending dose combinations of ramipril and felodipine ER. *Clin Exp Hypertens.* 1999;21:1447-62. (3)
- e355 Thurston H, Mimran A, Zanchetti A, Creyten G, Rorive G, Brown CL, Santoni JP. A double blind comparison of perindopril and atenolol in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1990;4:547-52. (3)
- e356 Roca-Cusachs A, Torres F, Horas M, Ríos J, Calvo G, Delgadillo J, Terán M; Spanish Nitrendipine/Enalapril Collaborative Study Group. Nitrendipine and enalapril combination therapy in mild to moderate hypertension: assessment of dose-response relationship by a clinical trial of factorial design. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38:840-9. (6)
- e357 P Dessi-Fulgheri, N Glorioso, P Madeddu, M Oppes, G Manca, et al. Antihypertensive efficacy of slow-release metoprolol and chlorthalidone as fixed combination: a randomized double blind comparison with chlorthalidone. *Curr ther res* 1983; 34:515-522 (1)
- e358 Harth. C. ; Vander Linde D. L. ; Lusterms F. A. T. ; Vander Waag. ; Wester A. Double-blind comparison of dytenzide, atenolol and the combination of ditenzide and atenolol in patients with essential hypertension *Curr ther res* 1985; 38:702-709 (1)
- e359 Lacourcière Y, Neutel JM, Schumacher H. Comparison of fixed-dose combinations of telmisartan/hydrochlorothiazide 40/12.5 mg and 80/12.5 mg and a fixed-dose combination of losartan/hydrochlorothiazide 50/12.5 mg in mild to moderate essential hypertension: pooled analysis of two multicenter, prospective, randomized, open-label, blinded-end point (PROBE) trials. *Clin Ther.* 2005;27:1795-805. (5)
- e360 Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J, Burford RG. Clinical efficacy of force titrated doses of diltiazem extended-release. A placebo controlled study. *Am J Hypertens.* 1995;8:282-6. (1)
- e361 Fernández M, Madero R, González D, Camacho P, Villalpando J, Arriaga J. Combined versus single effect of fosinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *Hypertension.* 1994 ;23:1207-10. (1)
- e362 Küppers HE, Jäger BA, Luszick JH, Gräve MA, Hughes PR, Kaan EC. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens.* 1997;15:93-7. (3)
- e363 Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, Robbins JA, Weiss RJ, Wood BC. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. Enalapril-Felodipine ER Factorial Study Group. *Am J Cardiol.* 1997;79:431-5. (3)

- e364 Pool J, Kaihlanen P, Lewis G, Ginsberg D, Oparil S, Glazer R, Messerli FH. Once-daily treatment of patients with hypertension: a placebo-controlled study of amlodipine and benazepril vs amlodipine or benazepril alone. *J Hum Hypertens.* 200;15:495-8. (6)
- e365 Villamil A, Chrysant SG, Clahoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens.* 2007;25:217-26. (6)
- e366 Fernandez PG, Bolli P, Lee C. The 24 h blood pressure responses of hypertensives to a once-a-day cilazapril regimen. *Can J Cardiol.* 1990;6:53-8. (1)
- e367 Miller WE. Randomised, Double-Blind, Comparison of Fosinopril and Propranolol Added to Diuretic Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Hypertension. *Drug Inves* 1991;3:32-37 (3)
- e368 Brown CL, Backhouse CI, Grippat JC, Santoni JP. The effect of perindopril and hydrochlorothiazide alone and in combination on blood pressure and on the renin-angiotensin system in hypertensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39:327-32. (1)
- e369 Scholze J, Zilles P, Compagnone D. Verapamil SR and trandolapril combination therapy in hypertension--a clinical trial of factorial design. German Hypertension Study Group. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:491-5. (3)
- e370 Levine B. Effect of eprosartan and enalapril in the treatment of black hypertensive patients: subgroup analysis of a 26-week, double-blind, multicentre study. *Curr Med Res Opin.* 1999;15:25-32. (3)
- e371 Lorimer AR, Anderson JA, Laher MS, Davies J, Lazarus JH, Taylor SH, Sanghera S. Double-blind comparison of amlodipine and nifedipine retard in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens.* 1994 ;8:65-8. (3)
- e372 Karlberg BE, Andrup M, Odén A. Efficacy and safety of a new long-acting drug combination, trandolapril/verapamil as compared to monotherapy in primary hypertension. *Blood Press.* 2000;9:140-5. (3)
- e373 Kojima S, Kawano Y, Yoshitomi Y, Kuramochi M, Matsuoka H, Omae T. Comparison of first-line antihypertensive drugs by a randomized cross-over method--a preliminary report. *Hypertens Res.* 1995;18:303-5. (2)
- e374 Koenig W, Sund M, Binner L, Hehr R, Rosenthal J, Hombach V. Comparison of once daily felodipine 10 mg ER and hydrochlorothiazide 25 mg in the treatment of mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41:197-9. (1)
- e375 Maclean D, Mitchell ET, Laing EM, Macdonald FC, Gough KJ, Dow RJ, McDevitt DG. Comparison of the efficacy and acceptability of nifedipine and propranolol, alone and in combination, in mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27:569-80. (1)
- e376 Malacco E, Santonastaso M, Vari NA, Gargiulo A, Spagnuolo V, Bertocchi F, Palatini P; Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril Study. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and

Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study.
Clin Ther. 2004;26:855-65. (3)

e377 Malacco E, Omboni S, Volpe M, Auteri A, Zanchetti A; ESPORT Study Group.
Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients
with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. J Hypertens. 2010;28:2342-
50. (3)

e378 Lees KR, Reid JL, Scott MG, Hosie J, Herpin D, Santoni JP. Captopril versus perindopril: a
double blind study in essential hypertension. J Hum Hypertens.
1989;3:17-22. (3)

e379 Alcocer L, Campos C, Bahena JH, Nacaud A, Parra Carillo J, Calvo C, Weber C, Lerebours G,
Mickalonis L, Villahermosa MT. Clinical acceptability of ACE inhibitor therapy in mild to
moderate hypertension, a comparison between perindopril and enalapril.
Cardiovasc Drugs Ther. 1995;9:431-6. (3)

e380 Vaicaitis JS. VVaicaitis JS. Evaluation of a beta-blocker, timolol maleate, combined with
hydrochlorothiazide in essential hypertension Cuur Ther Res.
1980;27:365-373 (1)

e381 Muiesan G, Magnani B, Agabiti-Rosei E, Alicandri C, Ambrosioni E, Miele N. Evaluation of
the effect of timolol alone and in combination with hydrochlorothiazide and amiloride in the
treatment of mild to moderate arterial hypertension: a double-blind, controlled study.
Clin Sci Mol Med Suppl. 1976;3:529s-531s. (1)

e382 Zannad F, Bernaud CM, Fay R. Double-blind, randomized, multicentre comparison of the
effects of amlodipine and perindopril on 24 h therapeutic coverage and beyond in patients
with mild to moderate hypertension. General Physicians Investigators' Group. J
Hypertens. 1999;17:137-46. (3)

e383 Guitard C, Sassano P, Tzincoca C, Duchiez J, Safar ME. Placebo-controlled crossover
comparison of spirapril at 3, 6, 12 and 24 mg once daily in mild to severe essential
hypertension. Blood Press Suppl. 1994;2:61-8. (1)

e384 Zabudowski J, Rosenfeld J, Akbary MA, Rangoonwala B, Schinzel S. A multi-centre
comparative study between ramipril and enalapril in patients with mild to moderate essential
hypertension. Curr Med Res Opin. 1988;1:93-106. (6)

e385 Scholze J, Breitstadt A, Cairns V, Bauer B, Bender N, Priestley C, Moreadith C, Phillips J,
Vander Elst E, Koch G. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in
hypertension: a clinical trial of factorial design.
J Hypertens. 1993;11:217-21. (6)

e386 Ding YA, Chang SM, Chou TC. Comparison of amlodipine and quinapril on ambulatory
blood pressure and platelet function in hypertension. J Hum Hypertens.
1995;9:637-41. (3)

- e387 Mallion JM, Heagerty A, Laeis P. Systolic blood pressure reduction with olmesartan medoxomil versus nitrendipine in elderly patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:2168-77. (3)
- e388 Edwards KG, Tweed JA, Saul PA, Wright FW. A comparative study of atenolol/nifedipine and atenolol/diuretic in hypertension. *Pharmatherapeutica.* 1986;4:637-41. (3)
- e389 Langdon CG, Baxter GA, Young PH. A multicenter comparison of carvedilol with hydrochlorothiazide in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18 Suppl 4:S51-6. (3)
- e390 Dafgård T, Forsén B, Lindahl T. Comparative study of hydrochlorothiazide and a fixed combination of metoprolol and hydrochlorothiazide essential hypertension. *Ann Clin Res.* 1981;13 Suppl 30:37-44. (1)
- e391 Kang SM, Youn JC, Chae SC, Park CG, Yang JY, Kim MH, Hong TJ, Kim CH, Kim JJ, Shin DG, Jeong JW, Yoon JH, Park SH, Kwon J, Cho SY. Comparative Efficacy and Safety Profile of Amlodipine 5 mg/Losartan 50 mg Fixed-Dose Combination and Amlodipine 10 mg Monotherapy in Hypertensive Patients Who Respond Poorly to Amlodipine 5 mg Monotherapy: An 8-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase III Noninferiority Study *Clin Ther.* 2011;33:1953-63 (2)
- e392 Izzo JL Jr, Purkayastha D, Hall D, Hilkert RJ. Comparative efficacy and safety of amlodipine/benazepril combination therapy and amlodipine monotherapy in severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 2010;24:403-9. (3)
- e393 Lechi A, Pomari S, Berto R, Buniotto P, Parrinello A, Marini F, Cogo L, Tomasi A, Baretta G. Clinical evaluation of labetalol alone and combined with chlorthalidone in essential hypertension: a double-blind multicentre controlled study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;22:289-93. (1)
- e394 Luurila OJ, Härkönen R, Hilden M, Icen R, Kohvakka A, Linna M, Sillanpää J, Vänskä O, Lukkala K. Carvedilol and atenolol once daily in the treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1989;7:S264-5. (1)
- e395 Leonetti G. Comparative study of lacidipine and nifedipine SR in the treatment of hypertension: an Italian multicenter study. The Northern Italian Study Group of Lacidipine in Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17 Suppl 4:S31-4. (3)
- e396 Lederle RM. Captopril and hydrochlorothiazide in the fixed combination multicenter trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7 Suppl 1:S63-9 (1)
- e397 Leenen FH, Tanner J, McNally CF. Antihypertensive efficacy of the ACE-inhibitor perindopril in the elderly *J Hum Hypertens.* 2000;14:321-5. (3)

e398 Izzo JL Jr, Weinberg MS, Hainer JW, Kerkering J, Tou CK; AMAZE. Antihypertensive efficacy of candesartan-lisinopril in combination vs. up-titration of lisinopril: the AMAZE trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6:485-93.(3)

e399 Lopez LM1, Thorman AD, Mehta JL. Effects of amlodipine on blood pressure, heart rate, catecholamines, lipids and responses to adrenergic stimulus. *Am J Cardiol*. 1990;66:1269-71.
(1)

e400 Laroche P, Flack JM, Marbury TC, Sareli P, Krieger EM, Reeves RA. Effects and tolerability of irbesartan versus enalapril in patients with severe hypertension. *Am J Cardiol*. 1997;80:1613-5. (3)

e401 Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR, DeQuattro VL, Vlachakis ND, Mroczek WJ, Dukart G, Goldberg JD, Alemayehu D, Koury K. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med*. 1994;154:1461-8. (6)

e402 The Enalapril-Hydrochlorothiazide in Essential Hypertension Canadian Working Group. Enalapril and enalapril-hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *Clin Ther*. 1993;15:364-73. (2)

e403 Cilliers AJ. Atenolol as primary therapy in previously untreated hypertensives and as an adjuvant to other therapy. *S Afr Med J*. 1979;55:321-4. (2)

e404 Karlberg BE, Lins LE, Hermansson K. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT1 receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:293-302. (3)

e405 Hornung RS, Jones RI, Gould BA, Sonecha T, Raftery EB. Twice-daily verapamil for hypertension: a comparison with propranolol. *Am J Cardiol*. 1986;57:93D-98D. (6)

e406 Naidu MU, Usha PR, Rao TR, Shobha JC. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension. *Postgrad Med J*. 2000;76:350-3. (1)

e407 Veterans Administration Cooperative Study Group. Oxprenolol vs propranolol: a randomized, double-blind, multiclinic trial in hypertensive patients taking hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 1981;3:250-256 (6)

e408 Weir MR, Cassidy CA, Hall PS, Lancaster A, Schubert C, Urick A, Saunders E. Efficacy and tolerability of enalapril and sustained-release verapamil in older Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension. *Clin Ther* 1990;12:139-148 (3)

e409 Andrén L, Karlberg B, Ohman P, Svensson A, Asplund J, Hansson L. Captopril and atenolol combined with hydrochlorothiazide in essential hypertension. *Br J. Clin. Pharmacol*. 1982;14:107S-111S (3)

e410 Stevenson J G, Chideckel E W. Evaluation of cilazapril versus captopril in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin. And Exper Hypertension*. 1994; 16: 179-196. (3)

- e411 Paterna, S.; Licata, A.; Arnone, S.; Cottone, C.; Corrao, S.; Licata, G. Lercanidipine in Two Different Dosage Regimens as a Sole Treatment for Severe Essential Hypertension *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29:S50-S53 (1)
- e412 Widmann L, van der Does R, Hörrmann M, Machwirth M Safety and antihypertensive efficacy of carvedilol and atenolol alone and in combination with hydrochlorothiazide. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:S143-S146 (6)
- e413 Schmieder RE, Böhm M. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil plus amlodipine in age, gender and hypertension severity defined subgroups of hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2011;25:354-63. (5) (2)
- e414 Study Group Multicenter (Labetalol/Hydrochlorothiazide). Labetalol and hydrochlorothiazide in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;38:24-7. (5)
- e415 Chalmers J, Tiller D, Horvath J, Bune A. Effects of timolol and hydrochlorothiazide on blood-pressure and plasma renin activity. Double-blind factorial trial. *Lancet.* 1976;2:328-31. (5)
- e416 Svendsen UG, Ibsen H, Rasmussen S, Leth A, Nielsen MD, Dige-Petersen H, Giese J. Effects of combined therapy with amiloride and hydrochlorothiazide on plasma and total body potassium, blood pressure, and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30:151-6. (5)
- e417 Ibsen H, Westberg B. The efficacy and tolerability of long-term felodipine treatment in hypertension. The Scandinavian Multicenter Group. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990;4:641-7. (5)
- e418 Littlejohn TW 3rd, Majul CR, Olvera R, Seeber M, Kobe M, Guthrie R, Oigman W; study investigators. Telmisartan plus amlodipine in patients with moderate or severe hypertension: results from a subgroup analysis of a randomized, placebo-controlled, parallel-group, 4 x 4 factorial study. *Postgrad Med.* 2009;121:5-14. (5)
- e419 Cifkova R, Peleska J, Hradec J, Rosolová H, Pintérová E, Zeman K, Oddou-Stock P, Thirlwell J, Botteri F. Valsartan and atenolol in patients with severe essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1998;12:563-7. (5)
- e420 Stergiou GS, Makris T, Papavasiliou M, Efstathiou S, Manolis A. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens.* 2005;23:883-9. (5)
- e421 de la Sierra A, Gil-Extremera B, Calvo C, Campo C, García-Puig J, Márquez E, Oliván J, Roca Cusachs A, Sanz de Castro S, Pontes C, Delgado J. Comparison of the antihypertensive effects of the fixed dose combination enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg vs losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5mg, assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring, in essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2004;18:215-22. (1)

- e422 Szlachcic J, Hirsch AT, Tubau JF, Vollmer C, Henderson S, Massie BM. Diltiazem versus propranolol in essential hypertension: responses of rest and exercise blood pressure and effects on exercise capacity. *Am J Cardiol.* 1987;59:393-9. (5) (1)
- e423 Vlasses PH, Conner DP, Rotmensch HH, Fruncillo RJ, Danzeisen JR, Shepley KJ, Ferguson RK. Double-blind comparison of captopril and enalapril in mild to moderate hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:651-60. (5)
- e424 Stokes GS, Monaghan JC, Berman K, Ryan M, Campbell DJ. Double-blind crossover study of the interaction between perindopril and amlodipine on blood pressure and hormones related to fluid and electrolyte balance in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1998;12:129-34. (5)
- e425 Talseth T, Westlie L, Daae L. Doxazosin and atenolol as monotherapy in mild and moderate hypertension: a randomized, parallel study with a three-year follow-up. *Am Heart J.* 1991;121:280-5. (5)
- e426 Canadian Study Group on Perindopril. Once daily perindopril versus slow release diltiazem in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Can J Cardiol.* 1994;10 Suppl D:8D-12D. (5) (3)
- e427 Turner AS, Brocklehurst JC, Napier RN. Once-daily acebutolol and atenolol in essential hypertension: double-blind crossover comparison. *Am Heart J.* 1985;109:1178-83. (5)
- e428 Ueng KC, Lin LC, Voon WC, Lin MC, Liu YB, Su HM, Chang PY, Lin TH, Chen WL, Wu CC, Lai WT, Lin CS. An eight-week, multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and tolerability of fixed-dose amlodipine/benazepril combination in comparison with amlodipine as first-line therapy in chinese patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl.* 2008;1:24-31. (5)
- e429 Tantucci C, Bruni B, Dottorini ML, Peccini F, Motolese M, Lecaillon JB, Sorbini CA, Grassi V. Comparative evaluation of cardioselectivity of metoprolol OROS and atenolol: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am Heart J.* 1990;120:467-72. (5)
- e431 Smilde JG. Comparison of the antihypertensive effect of a double dose of metoprolol versus the addition of hydrochlorothiazide to metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;25:581-3. (5)
- e432 Jäättelä A. The Combination of Sotalol and Hydrochlorothiazide in the Treatment of Hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1979;19:565 (5)
- e433 Sutandar H, Sugeng I, Utama H, Suryaatmaja M, Sukaman. The efficacy and acceptability of the combination of acebutolol and hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *Curr Med Res Opin.* 1984;9:323-8. (5)
- e434 Henning R, Karlberg BE, Odar-Cederlöf I, Andersson PO, Lins LE, Nilsson OR, Tolagen K. Timolol and hydrochlorothiazide-amiloride in primary hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;28:707-14. (5)

- e435 Valmin K, Hansen T. Treatment of benign essential hypertension: comparison of furosemide and hydrochlorothiazide. Eur J Clin Pharmacol. 1975;8:393-401. (5)
- e436 Walker JF, Kulaga SF, Kramsch DM. The efficacy and safety of enalapril in moderate to severe essential hypertension J Hypertens Suppl. 1984;2:S107-11. (5)
- e437 Basson W, Myburgh DP. Synergism of a beta blocker and a diuretic in the once-a-day treatment of essential hypertension. J Clin Pharmacol. 1979;19:571-8. (5)
- e438 Cremonesi G, Cavalieri L, Cikes I, Dobovisek J, Bacchelli S, Degli Esposti D, Costa FV, Borghi C, Ambrosioni E. Fixed combinations of delapril plus indapamide vs fosinopril plus hydrochlorothiazide in mild to moderate essential hypertension. Adv Ther. 2002;19:129-37. (5)
- e439 Plante GE, Dessurault DL. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. Am J Med. 1988;84:98-103. (5)
- e440 Pasquel R, Tribble PW, Simon A. Hypotensive effects of xipamide in essential hypertension. Crossover comparison with hydrochlorothiazide. J Clin Pharmacol. 1981;21:316-22. (5)
- e441 Plante GE, Robillard C. Indapamide in the treatment of essential arterial hypertension: results of a controlled study. Curr Med Res Opin. 1983;8 Suppl 3:59-66. (5)
- e442 Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach N, Maboudian M, Botha J, van Ingen H. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. Circulation. 2009;119:417-25 (5)
- e443 Belleau LJ, Lebel M, Brossard JJ. Merits of adding a beta blocker (acebutolol) to a diuretic (hydrochlorothiazide) in the treatment of hypertension. J Clin Pharmacol. 1982;22:20-7. (5)
- e444 Van der Does R, Widmann L, Uberbacher HJ, Hörrmann M, Machwirth M, Stienen U. Efficacy and safety of carvedilol in comparison with atenolol in hypertensive patients pretreated with hydrochlorothiazide. Eur J Clin Pharmacol. 1990;38 Suppl 2:S147-52. (5)
- e445 Salvetti A, Magagna A, Innocenti P, Ponzanelli F, Cagianelli A, Cipriani M, Gandolfi E, Del Prato C, Ballestra AM, Saba P, et al. The combination of chlorthalidone with nifedipine does not exert an additive antihypertensive effect in essential hypertensives: a crossover multicenter study. J Cardiovasc Pharmacol. 1991;17:332-5. (5)

e446 Tomlinson B, Woo J, Thomas GN, Chau YM, Critchley JA. Randomized, controlled, parallel-group comparison of ambulatory and clinic blood pressure responses to amlodipine or enalapril during and after treatment in adult chinese patients with hypertension. Clin Ther. 2004;26:1292-304. (5) (2)

e447 Sharma A, Bagchi A, Kinagi SB, Sharma YK, Baliga VP, Bollmall C. Results of a comparative, phase III, 12-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind assessment of the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine versus amlodipine monotherapy in Indian adults with stage II hypertension. Clin Ther. 2007;29:2667-76. (5)

e448 Verdecchia P, Calvo C, Möckel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. Blood Press. 2007;16:381-91. (5)

e449 Espinel CH, Williams JL, Coughlin SS. Enalapril and lisinopril in the treatment of mild to moderate essential hypertension. Clin Ther. 1990;12:181-90. (5) (3)

e450 Frishman WH, Goldberger J, Sherman D. Enalapril, hydrochlorothiazide, and combination therapy in patients with moderate hypertension. J Clin Hypertens. 1987;3:520-7. (5)

e451 Mehta J, Lopez LM, Thorman AD. Lisinopril versus lisinopril plus hydrochlorothiazide in essential hypertension. Am J Cardiol. 1988;61:803-6. (5)

e452 Neldam S, Edwards C; Telmisartan/Hydrochlorothiazide Investigators. Results of increasing doses of hydrochlorothiazide in combination with an angiotensin receptor blocker in patients with uncontrolled hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10:612-8. (5)

e453 Neldam S, Edwards C, Jones R; TEAMSTA-10 Investigators. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. Curr Med Res Opin. 2011;27:2145-53. (5)

e454 The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke Stroke. 1993;24:543-8. (2) (4)

e455 Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, Sullivan WA. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007;9:866-75. (1)

e456 Sinkiewicz W, Glazer RD, Kavoliuniene A, Miglinas M, Prak H, Wernsing M, Yen J. Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy. Curr Med Res Opin. 2009;25:315-24. (2)

- e457 Sachse A, Verboom CN, Jäger B. Efficacy of eprosartan in combination with HCTZ in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002;16:169-76. (2)
- e458 Byyny RL, Merrill DD, Bradstreet TE, Sweet CS. An inpatient trial of the safety and efficacy of losartan compared with placebo and enalapril in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1996;10:313-9. (3)
- e459 Frishman WH, Michelson EL, Johnson BF, Poland MP. Multiclinic comparison of labetalol to metoprolol in treatment of mild to moderate systemic hypertension. *Am J Med.* 1983;75:54-67. (1)
- e460 Neldam S, Lang M, Jones R; TEAMSTA-5 Investigators. Telmisartan and amlodipine single-pill combinations vs amlodipine monotherapy for superior blood pressure lowering and improved tolerability in patients with uncontrolled hypertension: results of the TEAMSTA-5 study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:459-66. (2)
- e461 Mahmud A, Feely J. Low-dose quadruple antihypertensive combination: more efficacious than individual agents--a preliminary report. *Hypertension.* 2007;49:272-5 (1)
- e462 Lyngstam O, Rydén L. Metoprolol and atenolol administered once daily in primary hypertension. A clinical comparison of the efficacy of two selective beta-adrenoceptor blocking agents. *Acta Med Scand.* 1981;209:261-6. (3)
- e463 Martin A, Browning RC. Metoprolol in the aged hypertensive: a comparison of two dosage schedules. *Postgrad Med J.* 1985;61:225-7. (1)
- e464 Houston MC, Olafsson L, Burger MC. Effects of nifedipine GITS and atenolol monotherapy on serum lipids, blood pressure, heart rate, and weight in mild to moderate hypertension. *Angiology.* 1991;42:681-90. (1)
- e465 Mugellini A, Dobovisek J, Planinc D, Cremonesi G, Fogari R. Efficacy and safety of delapril plus manidipine compared with enalapril plus hydrochlorothiazide in mild to moderate essential hypertension: results of a randomized trial. *Clin Ther.* 2004;26:1419-26. (3)
- e466 Anavekar SN, Ludbrooke A, Louis WJ, Doyle AE. Evaluation of indapamide in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1979;1:389-94. (1)
- e467 Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension.* 2003;42:1137-43. (1) (3)
- e468 Villamil AS, Cairns V, Witte PU, Bertolasi CA. A double-blind study to compare the efficacy, tolerance and safety of two doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril with placebo. *Am J Cardiol.* 1987;59:110D-114D. (1)

- e469 Moser M, Lunn J. Responses to captopril and hydrochlorothiazide in black patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;32:307-12. (1)
- e470 Lee HY, Hong BK, Chung WJ, Lee BK, Lee SH, Jeon DW, Ahn YK, Kim D, Park CK, Kim SH, Jung HO, Kim BO, Choi D. Phase IV, 8-week, multicenter, randomized, active treatment-controlled, parallel group, efficacy, and tolerability study of high-dose candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. *Clin Ther.* 2011;33:1043-56. (1)
- e471 Reynaert J. Once-a-day treatment with sotalol and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1979;19:579-83. (1)
- e472 Jansen RW, Van Lier HJ, Hoefnagels WH. Nitrendipine versus hydrochlorothiazide in hypertensive patients over 70 years of age. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;45:291-8. (1)
- e473 Bursztyn M, Ghanem J, Kobrin I, Fidel J, Ben-Ishay D. Comparison of verapamil and captopril in elderly hypertensive subjects: results of a randomized, double-blind, crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;21:84-8. (1) (5)
- e474 Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Wright M, Lukashevich V, Keefe DL. Comparative efficacy of aliskiren monotherapy and ramipril monotherapy in patients with stage 2 systolic hypertension: subgroup analysis of a double-blind, active comparator trial. *Cardiovasc Ther.* 2010;28:344-9. (1)
- e475 Ram CV, Ames RP, Applegate WB, Burriss JF, Davidov ME, Mroczek WJ. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Cardiol.* 1994;17:251-6. (1) (3)
- e476 Bateman DN, Dean CR, Mucklow JC, Bulpitt CJ, Dollery CT. Atenolol and chlorthalidone in combination for hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7:357-63. (1)
- e477 Backhouse CI, Hosie J, Tweed JA, Edwards KG. Atenolol and chlorthalidone in combination in the management of older hypertensive patients: a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 1985;9:378-83. (1)
- e478 Mroczek WJ. Efficacy and safety of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, vs. enalapril in essential hypertension: a multicenter trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18 Suppl 2:S147-9. (1)
- e479 Krum H, Nolly H, Workman D, He W, Roniker B, Krause S, Fakouhi K. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension.* 2002;40:117-23. (1)
- e480 Maclean D, Ramsay LE, Richardson PJ. Enalapril and nifedipine in the treatment of mild to moderate essential hypertension: a 6 month comparison. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;30:203-11. (1)

- e481 Helgeland A, Strømme R, Hagelund CH, Tretli S. Enalapril, atenolol, and hydrochlorothiazide in mild to moderate hypertension. A comparative multicentre study in general practice in Norway. *Lancet*. 1986;1:872-5. (5) (1)
- e482 Jackson B, Morgan TO, Gibson J, Anderson A. Felodipine versus prazosin as an addition to a beta-blocker in the treatment of essential hypertension. The Australian Multicentre Study. *Drugs*. 1987;34 Suppl 3:109-19. (5) (1)
- e483 Dahlöf B, Jönsson L, Borgholst O, Ekblad G, Engstrand C, Grundestam I, Lindh A. Improved antihypertensive efficacy of the felodipine-metoprolol extended-release tablet compared with each drug alone. *Blood Press Suppl*. 1993;1:37-45. (1)
- e484 Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, Dupont AG, Robertson JJ. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens*. 1997;11:813-9. (1)
- e485 Ninci, M. A.; Magliocca, R.; Malliani, A. Efficacy and Tolerability of Lercanidipine in Elderly Patients with Mild to Moderate Hypertension in a Placebo Controlled, Double-Blind Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29: S40–S44 (1)
- e486 James IG, Jones A, Davies P. A randomised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16:605-10. (1)
- e487 De Giorgio LA, Orlandini F, Malasoma P, Zappa A. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp* 1999;60:511-20. (1)
- e488 Omboni S, Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. Multicenter Study Investigators. *J Hypertens*. 1998;16:1831-8. (1)
- e489 Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J, Archambault F, Cléroux J, Boileau G. Antihypertensive effects of amlodipine and hydrochlorothiazide in elderly patients with ambulatory hypertension. *Am J Hypertens*. 1995;8:1154-9. (1) (3)
- e490 White WB, Sica DA, Calhoun D, Mansoor GA, Anders RJ. Preventing increases in early-morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product with controlled onset extended release verapamil at bedtime versus enalapril, losartan, and placebo on arising. *Am Heart J*. 2002;144:657-65. (1)
- e491 Kochar M, Guthrie R, Triscari J, Kassler-Taub K, Reeves RA. Kochar M, Guthrie R, Triscari J, Kassler-Taub K, Reeves RA. *Am J Hypertens*. 1999;12:797-805. (1)
- e492 Daniels AR, Opie LH. Atenolol plus nifedipine for mild to moderate systemic hypertension after fixed doses of either agent alone. *Am J Cardiol*. 1986;57:965-70. (1) (3)
- e493 Dahlöf C, Hedner T, Thulin T, Gustafsson S, Olsson SO. Effects of diltiazem and metoprolol on blood pressure, adverse symptoms and general well-being. The Swedish Diltiazem-Metoprolol Multi-Centre Study Group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40:453-60. (1) (3)

- e494 Edmonds D, Greminger P, Locher R, Knorr M, Vetter H, Vetter W. Enalapril as a first-step agent in essential hypertension: a comparative study with atenolol. *J Hypertens Suppl.* 1986;4:S406-9. (1)
- e495 Djian J, Roy M, Forette B, Lekieffre J, Luccioni R. Efficacy and tolerance of sustained-release diltiazem 300 mg and a diuretic in the elderly. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16 Suppl 1:S51-5. (1)
- e496 Burris JF, Weir MR, Oparil S, Weber M, Cady WJ, Stewart WH. An assessment of diltiazem and hydrochlorothiazide in hypertension. Application of factorial trial design to a multicenter clinical trial of combination therapy. *JAMA.* 1990;263:1507-12. (1)
- e497 Coca A, Calvo C, García-Puig J, Gil-Extremera B, Aguilera MT, de la Sierra A, Martín-Hidalgo A, Marín R; MAPAVEL Investigators (Monitorización Ambulatoria Presión Arterial APROVEL). A multicenter, randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of irbesartan and enalapril in adults with mild to moderate essential hypertension, as assessed by ambulatory blood pressure monitoring: the MAPAVEL Study (Monitorización Ambulatoria Presión Arterial APROVEL). *Clin Ther.* 2002;24:126-38. (1)
- e498 Myers MG, de Champlain J. Effects of atenolol and hydrochlorothiazide on blood pressure and plasma catecholamines in essential hypertension. *Hypertension.* 1983;5:591-6. (1)
- e499 Cowling CG, Leary WP, Mahomed Y, van der Byl K. Antihypertensive effects of acebutolol plus hydrochlorothiazide and hydrochlorothiazide alone in black patients. *S Afr Med J.* 1986;70:92-4. (1)
- e500 Fodor JG, Chockalingam A, Cifkova R, Strong HA, Cobby J, Mukherjee J. Efficacy of once daily nitrendipine in mild hypertension: comparison with placebo. *Can J Cardiol.* 1991;7:223-8. (1)
- e501 Fogari R, Mugellini A, Preti P, et al. Valsartan addition to amlodipine is more effective than losartan addition in hypertensive patients inadequately controlled by amlodipine. *Vasc Health Risk Manag* 2010.:87-93. (1)
- e502 Chrysant SG. Perindopril/hydrochlorothiazide dose combinations for the treatment of hypertension: a multicenter study. *J Clin Pharmacol.* 1997;37:47-52. (1) (3)
- e503 Shapiro DA, Liss CL, Walker JF, Lewis JL, Lengerich RA, Irvin JD. Enalapril and hydrochlorothiazide as antihypertensive agents in the elderly. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10 Suppl 7:S160-2. (1)
- e504 McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther.* 2001;23:833-50. (1)
- e505 McInnes GT, O'Kane KP, Istad H, Keinänen-Kiukaanniemi S, Van Mierlo HF. Comparison of the AT1-receptor blocker, candesartan cilexetil, and the ACE inhibitor, lisinopril, in fixed combination with low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2000;14:263-9. (1)

- e506 Andreadis EA, Tsourous GI, Marakomichelakis GE, Katsanou PM, Fotia ME, Vassilopoulos CV, Diamantopoulos EJ. High-dose monotherapy vs low-dose combination therapy of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19:491-6. (1)
- e507 Groom P, Simpson RJ, Singh B, Ward DE, Peers E, Richardson PD. A double-blind comparison of felodipine and hydrochlorothiazide added to metoprolol to control hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;34:21-4. (1)
- e508 Tuomilehto J, Tykarski A, Baumgart P, Reimund B, Le Breton S, Ferber P. Combination therapy with valsartan/hydrochlorothiazide at doses up to 320/25 mg improves blood pressure levels in patients with hypertension inadequately controlled by valsartan 320 mg monotherapy. *Blood Press Suppl*. 2008;1:15-23. (1)
- e509 Waeber B, Aschwanden R, Sadecky L, Ferber P. Combination of hydrochlorothiazide or benazepril with valsartan in hypertensive patients unresponsive to valsartan alone. *J Hypertens*. 2001;19:2097-104. (1)
- e510 Gleim GW, Rubino J, Zhang H, Shahinfar S, Soffer BA, Lyle PA, Littlejohn TW 3rd, Feig PU. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial of the antihypertensive efficacy and tolerability of a combination of once-daily losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg compared with losartan 100-mg monotherapy in the treatment of mild to severe essential hypertension. *Clin Ther*. 2006;28:1639-48. (1)
- e511 PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41. (1)
- e512 Freytag F, Schelling A, Meinicke T, Deichsel G; Telmisartan Hypertension Experience in a Randomized European Study Versus Atenolol Study Group. Comparison of 26-week efficacy and tolerability of telmisartan and atenolol, in combination with hydrochlorothiazide as required, in the treatment of mild to moderate hypertension: a randomized, multicenter study. *Clin Ther*. 2001;23:108-23. (1)
- e513 Mimran A, Ruilope L, Kerwin L, Nys M, Owens D, Kassler-Taub K, Osbakken M. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens*. 1998;12:203-8. (1) (3)
- e514 Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, Papademitriou V, Guthrie G. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther*. 1999;6:161-6. (1)
- e515 Bolzano K, Arriaga J, Bernal R, Bernardes H, Calderon JL, Debruyjn J, Dienstl F, Drayer J, Goodfriend TL, Gross W, et al. The antihypertensive effect of lisinopril compared to atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;9 Suppl 3:S43-7. (1)
- e516 Weinberger MH. Comparison of captopril and hydrochlorothiazide alone and in combination in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14 Suppl 2:127S-131S. (1)

- e517 Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM. A comparison of amlodipine, verapamil and placebo in the treatment of mild to moderate hypertension. Amlodipine Study Group. *J Hum Hypertens.* 1989;3:191-6. (1)
- e518 Miranda RD, Mion D Jr, Rocha JC, Kohlmann O Jr, Gomes MA, Saraiva JF, Amodeo C, Filho BL. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin Ther.* 2008;30:1618-28. (1)
- e519 Edmonds D, Knorr M, Greminger P, Walger P, Frielingsdorf J, Vetter H, Vetter W. ACE inhibitor versus beta-blocker in the treatment of essential hypertension. *Nephron.* 1987;47 Suppl 1:90-3. (1)
- e520 Neutel JM, Franklin SS, Oparil S, Bhaumik A, Ptaszynska A, Lapuerta P. Efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for rapid control of severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8:850-7 (1)
- e521 Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion Júnior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens.* 2004;22:1613-22. (1)
- e522 London GM. Efficacy of indapamide 1.5 mg, sustained release, in the lowering of systolic blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2004;18 Suppl 2:S9-S14. (1)
- e523 Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC; MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke.* 2005;36:1218-26. (1) (3)
- e524 Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhäupl K, Diener HC, Dominiak P; Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke.* 2003;34:1699-703. (1) (3)
- e525 Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens.* 2000;18:1465-75. (1) (3)
- e526 Messerli F, Frishman WH, Elliott WJ, Bacher PH, Pepine CJ. Antihypertensive properties of a high-dose combination of trandolapril and verapamil-SR. *Blood Press Suppl.* 2007 Mar;1:6-9. (1)
- e527 Benz JR, Black HR, Graff A, Reed A, Fitzsimmons S, Shi Y. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial

comparing combination therapy with monotherapy.

J Hum Hypertens. 1998;12:861-6. (1)

e528 Morgan T, Anderson A. Clinical efficacy of perindopril in hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl. 1992;19:61-5. (1) (5)

e529 Wahl J, Turlapaty P, Singh BN. Comparison of acebutolol and propranolol in essential hypertension. Am Heart J. 1985;109:313-21. (1)

e530 Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM; INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). Hypertension. 2003;4:431-6. (1)

e531 Bremner AD, Baur M, Oddou-Stock P, Bodin F. Valsartan: long-term efficacy and tolerability compared to lisinopril in elderly patients with essential hypertension. Clin Exp Hypertens. 1997;19:1263-85. (1)

e532 Hosie J, Dahlöf B, Klein G. The long-term antihypertensive efficacy and safety of a new felodipine-metoprolol combination tablet. The Swedish/UK and German Study Groups. Blood Press Suppl. 1993;1:46-50. (1) (5)

e533 Thurston H, Desche P. Assessment of antihypertensive efficacy of perindopril: results of double-blind multicenter studies versus reference drugs. J Cardiovasc Pharmacol. 1991;18 Suppl 7:S45-9. (1)

e534 Mourad JJ, Lameira D, Guillausseau PJ. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. Vasc Health Risk Manag. 2008;4:443-51. (1)

e535 Hedner T, Thulin T, Gustafsson S, Olsson SO. A comparison of diltiazem and metoprolol in hypertension. Swedish Diltiazem-Metoprolol Multicentre Study Group. Eur J Clin Pharmacol. 1990;39:427-33. (1)

e536 Multicenter Diuretic Cooperative Study Group no authors listed). Multiclinic comparison of amiloride, hydrochlorothiazide, and hydrochlorothiazide plus amiloride in essential hypertension. Arch Intern Med. 1981;14:482-6. (1)

e537 Lacourcière Y, Bélanger A, Godin C, Hallé JP, Ross S, Wright N, Marion J. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. Kidney Int. 2000;58:762-9. (1)

e538 Weiss RJ, Weber MA, Carr AA, Sullivan WA. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007;9:667-76. (1)

e539 Massie B, MacCarthy EP, Ramanathan KB, Weiss RJ, Anderson M, Eidelson BA, Labreche DG, Tubau JF, Ulep D, Bartels D. Diltiazem and propranolol in mild to moderate essential hypertension as monotherapy or with hydrochlorothiazide. Ann Intern Med. 1987;107:150-7. (1) (3)

e540 Phillips RA, Kloner RA, Grimm RH Jr, Weinberger M. The effects of amlodipine compared to losartan in patients with mild to moderately severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5:17-23. (1) (3)

e541 Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope LM, Niegowska J, Kipnes MS, Roniker B, Patrick JL, Krause SL. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2004;93:990-6. (1) (3)

e542 Weir MR, Elkins M, Liss C, Vrecenak AJ, Barr E, Edelman JM. Efficacy, tolerability, and quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus nifedipine GITS in patients with essential hypertension. *Clin Ther*. 1996;18:411-28. (1) (3)

e543 Tedesco MA, Natale F, Calabrò R. Effects of monotherapy and combination therapy on blood pressure control and target organ damage: a randomized prospective intervention study in a large population of hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8:634-41. (1)

e544 Wheeldon NM, MacDonald TM, Prasad N, Maclean D, Peebles L, McDevitt DG. A double-blind comparison of bisoprolol and atenolol in patients with essential hypertension. *QJM*. 1995;88:565-70. (1)

e545 Walle PO, Westergren G, Dimenäs E, Olofsson B, Albrektsen T. Effects of 100 mg of controlled-release metoprolol and 100 mg of atenolol on blood pressure, central nervous system-related symptoms, and general well being. *J Clin Pharmacol*. 1994;34:742-7. (1)

e546 Johnson SM, Mauritsen DR, Corbett JR, Woodward W, Willerson JT, Hillis LD. Double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of propranolol and verapamil in the treatment of patients with stable angina pectoris. *Am J Med*. 1981;71:443-51. (1) (5)

e547 Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, Facchini A, Mancia G; CROSS Study. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens*. 2003;21:1761-9. (1)

e548 Massie BM, Tubau JF, Szlachcic J, Vollmer C. Comparison and additivity of nitrendipine and hydrochlorothiazide in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1986;58:16D-19D. (1)

e549 Hort JF, Wilkins HM. Changes in blood pressure, serum potassium and electrolytes with a combination of triamterene and a low dose of chlorthalidone. *Curr Med Res Opin*. 1991;12:430-40. (1)

e550 Frishman WH, Garofalo JL, Rothschild A, Rothschild M, Greenberg SM, Soberman J. Multicenter comparison of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system and long-acting propranolol in patients with mild to moderate systemic hypertension receiving diuretics. A preliminary experience. *Am J Med*. 1987;83:15-9. (1)

- e551 Yener G, Aran S, Bahceci M, Ozdemir K, Gultekin F, Lowe W. Quinapril for treatment of hypertension in Turkey: dose titration and diuretic combination treatment strategies. *Clin Drug Investig.* 2007;27:613-22. (1)
- e552 Medina-Ruiz A, Feliu JF. A cooperative study to evaluate the efficacy and safety of enalapril in Puerto Rican patients with mild to moderate hypertension. *Drugs.* 1990;39 Suppl 2:77-82. (1)
- e553 Messerli FH, Weir MR, Neutel JM. Combination therapy of amlodipine/benazepril versus monotherapy of amlodipine in a practice-based setting. *Am J Hypertens.* 2002;15:550-6. (1)
- e554 Yener G, Aran S, Bahceci M, Ozdemir K, Gultekin F, Lowe W. Quinapril for treatment of hypertension in Turkey: dose titration and diuretic combination treatment strategies. *Clin Drug Investig.* 2007;27:613-22. (1)
- e555 Backhouse CI, Orofiamma B, Pauly NC. Long-term therapy with trandolapril, a new nonsulfhydryl ACE inhibitor, in hypertension: a multicenter international trial. Investigator Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23 Suppl 4:S86-90. (1)
- e556 MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ.* 1992; 304: 405-412. (1)
- e557 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291:97-104. (1)
- e558 Suraniti S, Berrut G, Marre M, Fressinaud P. Antihypertensive efficacy and acceptability of perindopril in elderly hypertensive patients. *Am J Cardiol.* 1993;71:28E-31E. (1)
- e559 Grimbart P, Grenier O, Thuillez C; APPROVE Study Investigators. Dose-related efficacy of irbesartan in patients, with mild-to-moderate essential hypertension. *Therapie.* 2005;60:577-82. (1)
- e560 Rump LC, Girerd X, Sellin L, Stegbauer J. Effects of high dose olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide on blood pressure control in patients with grade 2 and grade 3 hypertension. *J Hum Hypertens.* 2011;25:565-74. (1)
- e561 Muiesan G, Agabiti-Rosei E, Carotti A, Corea L, Innocenti P, Montervino C, Prezioso R, Romanelli G, Toso M, Motolese M. Antihypertensive activity of once daily metoprolol alone and with chlorthalidone and comparison with a twice daily regimen. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23:209-13. (1)
- e562 Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, Robbins JA, Weiss RJ, Wood BC, Michelson EL. Long-term efficacy, tolerability, and safety of the combination of enalapril and felodipine ER in the treatment of hypertension. *Clin Ther.* 1998;20:527-38. (1)
- e563 Chrysant SG, Murray AV, Hoppe UC, Dattani D, Patel S, Hsu H, Zhang J. Long-term safety, tolerability and efficacy of aliskiren in combination with valsartan in patients with hypertension: a 6-month interim analysis. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1039-47 (1)

e564 Ostman J, Asplund K, Bystedt T, Dahlöf B, Jern S, Kjellström T, Lithell H. Comparison of effects of quinapril and metoprolol on glycaemic control, serum lipids, blood pressure, albuminuria and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with hypertension. *J Intern Med.* 1998;244:95-107 (2)

e565 Roca-Cusachs A1, Schmieder RE, Triposkiadis F, Wenzel RR, Laurent S, Kohlmann O Jr, Fogari R; MORE Study Group. Efficacy of manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide fixed combinations in patients with hypertension and diabetes. *J Hypertens.* 2008;26:813-8. (2)

e566 Karotsis AK, Symeonidis A, Mastorantonakis SE, Stergiou GS; Home-Di-Plus Study Group. Additional antihypertensive effect of drugs in hypertensive subjects uncontrolled on diltiazem monotherapy: a randomized controlled trial using office and home blood pressure monitoring. *Clin Exp Hypertens.* 2006;28:655-62. (2)

e567 Pareek A, Basavanagowdappa H, Zawar S, Kumar A, Chandurkar N. A randomized, comparative study evaluating the efficacy and tolerability of losartan-low dose chlorthalidone (6.25 mg) combination with losartan-hydrochlorothiazide (12.5 mg) combination in Indian patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:1529-36. (2)

e568 Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Preti P, Destro M, Rinaldi A, Derosa G. Effectiveness of hydrochlorothiazide in combination with telmisartan and olmesartan in adults with moderate hypertension not controlled with monotherapy: a prospective, randomized, open-label, blinded end point (PROBE), parallel-arm study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2008;69:1- (5)

e569 Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, Chiang Y, Satlin A. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens.* 2007;20:11-20. (6)

e570 Applegate WB, Phillips HL, Schnaper H, Shepherd AM, Schocken D, Luhr JC, Koch GG, Park GD. A randomized controlled trial of the effects of three antihypertensive agents on blood pressure control and quality of life in older women. *Arch Intern Med.* 1991 ;151:1817-23. (3)

e571 Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Preti P, Destro M, Rinaldi A, Derosa G. Hydrochlorothiazide added to valsartan is more effective than when added to olmesartan in reducing blood pressure in moderately hypertensive patients inadequately controlled by monotherapy. *Adv Ther.* 2006 ;23:680-95. (5)

e572 Wilson TW, Lacourcière Y, Barnes CC. The antihypertensive efficacy of losartan and amlodipine assessed with office and ambulatory blood pressure monitoring. *CMAJ.* 1998;159:469-76. (3)

e573 Fagan TC. Blood pressure reduction and tolerability of felodipine ER in older and younger hypertensive patients. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:712-7. (6)

e574 Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, Ruilope LM. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 2004;22:837-46. (5)

- e575 Høegholm A, Wiinberg N, Rasmussen E, Nielsen PE. Office and ambulatory blood pressure: a comparison between amlodipine and felodipine ER. *J Hum Hypertens.* 1995;9:611-6. (3)
- e576 Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG, Singh A; Telmisartan Study Group. Telmisartan/Hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens Res.* 2005;28:555-63. (5)
- e577 Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, Jacovides A, Bernhardt DC, Cabrera WJ, Watanabe LA, Barragan J, Matadamas N, Mendiola A, Woo KS, Zhu JR, Mejia AD, Bunt T, Dumortier T, Smith RD. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Ther.* 2000;22:1186-203. (3)
- e578 Pool J, Kaihlanen P, Lewis G, Ginsberg D, Oparil S, Glazer R, Messerli FH. Once-daily treatment of patients with hypertension: a placebo-controlled study of amlodipine and benazepril vs amlodipine or benazepril alone. *J Hum Hypertens.* 2001;15:495-8 (3)
- e579 National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999;34:1129-33 (2)
- e580 Obel Arthur O. Efficacy and Tolerability of Long Term Oxprenolol and Chlorthalidone Singly and in Combination in Hypertensive Blacks. *Jpn. Heart J.* 1990; 31:183-192 (2)
- e581 Massie BM. Antihypertensive therapy with nitrendipine: comparison with hydrochlorothiazide and propranolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;12 Suppl 4:S55-8 (3)
- e582 Moncloa F, Hwang IK, Muccilli AC. Multiclinic evaluation of the antihypertensive effect of a methyl dopa, hydrochlorothiazine, and amiloride combination. *Clin Ther.* 1980;3:168-75 (6)
- e583 Pareek A, Salkar H, Mulay P, Desai S, Chandurkar N, Redkar N. A randomized, comparative, multicentric evaluation of atenolol/amlodipine combination with atenolol alone in essential hypertensive patients. *Am J Ther.* 2010;17:46-52 (2)
- e584 Weber MA, Sica DA, Tarka EA, Iyengar M, Fleck R, Bakris GL. Controlled-release carvedilol in the treatment of essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2006;98:32L-38L (3)
- e585 Hoffmann J. Comparison of a felodipine-metoprolol combination tablet vs each component alone as antihypertensive therapy. *Blood Press Suppl.* 1993;1:30-6. (6)
- e 586 Neutel J, Elliott WJ, Izzo J, Chen CL, Masonson H. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil, a new angiotensin II receptor antagonist, as assessed by ambulatory blood pressure measurements. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2002 ;4:325-31. Només ABPM. No dades de PA basal. (6)
- e587 Weber MA, Bakris GL, Tarka EA, Iyengar M, Fleck R, Sica DA. Efficacy of a once-daily formulation of carvedilol for the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006 ;8:840-9 (3),

ANEXO 8. Características de los pacientes incluidos en todos los estudios; N= 94.305

| | |
|--------------------------------|-------------------|
| Edad, años. | 54.5 ± 1.9 |
| Sexo, mujeres | 45.2 (43.8; 46.6) |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 10.6 (9.4; 11.9) |
| Afroamericanos o Afrocaribeños | 17.1 (14.0; 20.3) |
| PAS, mmHg | 155.2 ± 5.7 |
| PAD, mmHg | 99.3 ± 1.8 |

PAS: Presión arterial sistólica basal; PAD: Presión arterial diastólica basal.

Las variables continuas se expresan como media ± DE y las variables categóricas como % (I. C. 95%)