

Dualblokade af renin-angiotensin-systemet

Klinisk assistent Niels Holmark Andersen & professor Carl Erik Mogensen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling M

Resumé

Hæmning af renin-angiotensin-systemet er en afgørende faktor i behandlingen af patienter med hjertesygdom, nyresygdom eller diabetes. Dualblokadeprincippet, hvor man anvender kombinationen af en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-inhibitor og en angiotensin II-receptorantagonist, kan muligvis bidrage med den bredeste og mest effektive blokade af renin-angiotensin-systemet. Der foreligger i dag adskillige studier, hvis resultater indikerer, at dualblokadebehandling har effektiv virkning. Størstedelen af de tilgængelige studier er dog små, og vi har kun to studier, hvor man har fundet virkning på mortalitet eller langtidseffekt. Der er foretaget en MEDLINE-søgning med søgeordene: *receptors, angiotensin/antagonists & inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, hypertension, diabetes, nephropati, heart failure*, med begrænsning til engelsksprogede artikler, hvor de to præparater er brugt i kombination. På basis af de fremkomne artikler er herværende referencer udvalgt med eksklusion af studier, som kvalitetsmæssigt er vurderet at være for ringe eller at dække emner, som er bedre dokumenteret andetsteds. I denne oversigtsartikel giver vi et overblik over de resultater, som foreligger med dualblokadebehandling af patienter med hypertension, diabetes, nefropati og hjerteinsufficiens.

Hæmning af angiotensin II's virkning er en vigtig del af behandlingen af patienter med hypertension, nyresygdom eller hjertesygdom. Angiotensin II-stimulation resulterer i blodtryksstigning ved direkte vasokonstriktiv virkning og øger også aldosteronsyntesen, som resulterer i saltretention, øget ekstracellulær volumen og blodtryksforhøjelse. Blandt ikke-hæmodynamiske virkninger ved angiotensin II er øget syntese af ekstracellulær matrix, makrofagaktivering og påvirkning af endotelfunktionen væsentlige faktorer ved venstre ventrikel-remodellering og induktion af hypertrofi, fibrose og apoptose i svigtende organer [1].

Ved ACE-inhibitor-behandling kan man nedtone Angiotensin II's virkning, men behandlingseffekten kan ændres over tid, bl.a. via det fænomen, som kaldes *ACE-escape*. Dette er en mekanisme, hvor plasmaniveauet af angiotensin II og aldosteron vender tilbage til det samme som før behandlingsstart på trods af fortsat behandling med ACE-inhibitoren. Dette sker muligvis pga. en ændret omdannelse af angiotensin I til angiotensin II af alternative enzymatiske systemer [2], som opgraderes ved tilstande med højt niveau af oxidativt stress,

såsom vaskulære proinflammatoriske tilstande som aterosklerose og specielt diabetes [3]. Op til 60-70% af cirkulerende angiotensin II kan være produceret af alternative enzymsystemer hos disse patienter [4]. Angiotensin II-receptorantagonisten (AIIA) kan blokere cirkulerende angiotensin II på receptorniveau og er formentlig ikke påvirket af et lignende *escape*-fænomen. Ved at blokere angiotensin II-receptoren (AT₁) kan man hæmme virkningen af angiotensin II, men samtidig stiger det cirkulerende angiotensin II-niveau. Dette betyder, at receptoren kan påvirkes i perioder af døgnet, hvor virkningen af AIIA'en er aftagende [5]. Desuden har man kendskab til yderligere tre subgrupper af angiotensin II-receptorer (AT₂₋₄). Viden om virkningen af AT₂-receptoren er begrænset, og virkningen af subklasse 3 og 4 er ukendt.

AT₂-receptoren er hos voksne mennesker kun til stede i ringe mængde, men der kan detekteres en opregulering af AT₂-receptoren i tilstande med eksperimentelt induceret venstre ventrikel-hypertrofi eller myokardieinfarkt [6], og da AIIA'en ikke blokerer AT₂-receptoren, vil der kunne foregå en umoduleret stimulation af denne. Vi har ikke detaljeret information om vigtigheden af AT₂-receptoraktivering, men resultaterne af eksperimentelle studier tyder på en yderligere blodtryksnænkende virkning ved blokering af receptoren [7], hvilket kan vise sig at være væsentligt i spørgsmålet om, hvorvidt kombinationsbehandling med både ACE-hæmmer og en AIIA vil kunne give mere effektiv virkning.

Dualblokade af renin-angiotensin-systemet

Med monoterapi med enten en ACE-hæmmer eller en AIIA kan man ofte ikke opnå den ønskede blodtryksvirkning eller virkning på proteinuri, så der er fortsat et stort ønske om en mere effektiv blokade af renin-angiotensin-systemet. Dualblokadebehandling baseres på et princip om at blokere angiotensin II ved brug af kombinationen af en ACE-inhibitor og en AIIA. Ved at benytte disse to farmakologiske principper opnår man muligvis en mere effektiv hæmning af angiotensin II og bibeholder samtidigt virkningen af bradykinin. I **Figur 1** vises princippet bag dualblokadebehandling. I det følgende vil vi gennemgå et udvalg af de studier, hvor dualblokade bruges i behandlingen af patienter med hypertension, nefropati og hjertesvigt.

Dualblokade og hypertension

Menard-gruppens pionerarbejde om dualblokade ved essentiel hypertension var det første kliniske studie af kombinationen af de to medikamina. I en gruppe af let salt-depleterede normalpersoner fandt man en additiv virkning på blodtrykket og en signifikant stigning i cirkulerende renin ved at bruge enkelt-dosis losartan kombineret med captopril [8]. Resulta-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

terne kunne dog ikke genfindes i et større klinisk studie på 177 patienter med essentiel hypertension, som blev behandlet med enalapril 20 mg eller losartan 50 mg eller kombinationen af begge stoffer over en seksugersperiode. Resultaterne indikerede en minimal effekt af dualblokada på det kliniske diastoliske blodtryk sammenlignet med behandling med losartan eller enalapril alene, og der var ingen forskel på resultaterne af 24-timers-blodtryksmåling [9].

Dette studie er det største randomiserede dualblokada-studie hos patienter med essentiel hypertension. Lignende fund er set i andre studier, bl.a. et større *open label*-studie, hvor 16-32 mg doser af AIIA'en candesartan blev lagt oven i patientens egen behandling (diuretika, betablokker, calciumkanalblokkere eller ACE-inhibitorer). I alle behandlingsregimenerne faldt blodtrykket signifikant over otte uger, men patienterne i dualblokada-behandling opnåede ikke yderligere blodtryks-sænkning end ved de andre kombinationer [10].

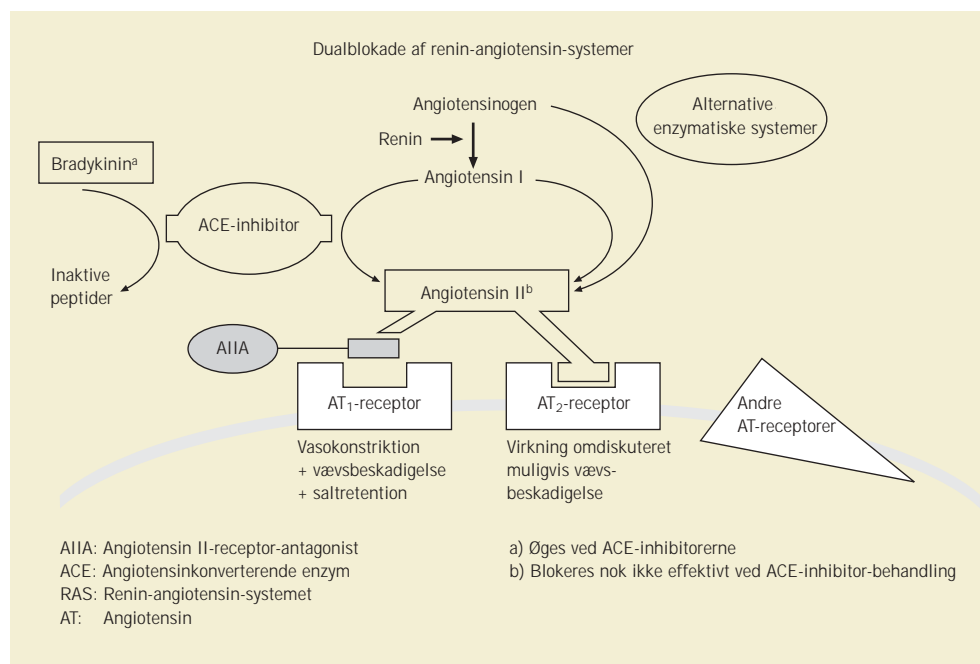
Der foreligger yderligere en del små studier med ganske kort followuptid og ganske diskrete resultater [11, 12]. Overordnet set har dualblokada ikke vist sig at være overbevisende hos patienter med essentiel hypertension. I **Tabel 1** gives der en oversigt over de nævnte studier.

Dualblokada hos patienter med diabetes mellitus

Der er efterhånden flere studier med dualblokada-behandling til diabetespatienter med hypertension og/eller nefropati. Der er dog ingen studier med længere followuptid end 12 uger. Det første studie var af *Hebert et al* med en lille serie på kun syv patienter med diabetes, hypertension og makroalbumi-

nuri. Her fandtes det arterielle blodtryk at være signifikant sænket, når man adderede 50 mg losartan til den eksisterende ACE-hæmmer-behandling. Der fandtes dog ingen ændring i proteinurien, muligvis betinget af en meget kort followupperiode og en lille population [17]. Dette fandtes i et andet korttidsstudie med diabetespatienter med nefropati. Patienterne var her type 2-diabetikere med hypertension og proteinuri (>1 g/dag). Her fandt man en signifikant virkning på både blodtryk og albuminuri ved at lægge 8 mg candesartan oven i behandlingen med anbefalede doser af langtidsvirkende ACE-inhibitorer [18]. Dette genfandtes i et andet studie fra samme gruppe, hvor man anvendte AIIA'en irbesartan i kombination med en ACE-hæmmer hos patienter med type 1-diabetes, svær nefropati og hypertension [19]. Her fandtes igen signifikant reduktion af både albuminuri og blodtryk, når patienterne var i dualblokada-behandling. Resultaterne af to lignende studier understøtter disse resultater, hvor patienterne endda er optitreret i ACE-hæmmer ved studiestarten [20].

I CALM-studiet med type 2-diabetes-patienter med hypertension og mikroalbuminuri anvendte man enten 20 mg lisinopril, 16 mg candesartan eller en kombination af disse en gang daglig. Efter 12 ugers followup var der signifikant blodtryksreduktion i alle tre behandlingsarme i forhold til de værdier, der var blevet målt ved patienternes indgang i studiet, men ingen forskel på candesartan- og lisinoprilgruppen. Dog fandtes der signifikant reduktion i både diastolisk og systolisk tryk i dualblokadegruppen i forhold til i monoterapi-grupperne [21]. I **Tabel 2** gives der en oversigt over de nævnte resultater.



Figur 1. Skematisk fremstilling af de teoretiske betragtninger bag dualblokada-princippet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Hjerteinsufficiens

Hvor ACE-inhibitoren er en veletableret del af hjertesvigt-behandlingen i dag, er AIIA'ens eller dualblokadens plads derimod ikke fuldt etableret. I VALHEFT-studiet, som var et hjertesvigtstudie, sammenlignede man AIIA'en valsartan med placebo og fandt ikke nogen additiv virkning ved dualblokade i forhold til ved monoterapi med valsartan. Det var desuden uventet, at patienter, der var behandlet både med en ACE-inhibitor, en betablokker og valsartan, havde en forøget risiko for at opnå det kombinerede endepunkt bestående af mortalitet og kardiovaskulær morbiditet [15], og studiet betød, at dualblokade ikke fik nogen større plads i hjertesvigt-behandlingen.

Resultaterne står i kontrast til flere små dualblokadestudier med patienter med hjertesvigt, studier, som alle har vist lovende resultater. I V-heft-studiet fandt man virkning på både blodtryk, hormonel aktivering og hæmodynamiske faktorer i et korttidsplacebokontrolleret studie med 83 hjertesvigt-patienter behandlet med varierende doser valsartan lagt oven i den igangværende ACE-hæmmer-behandling [13].

I det større RESOLVD-pilotstudie fandt man også positive resultater i et studie med 768 hjertesvigtpatienter i NYHA-klasse II-IV, som var i behandling med enten candesartan (op til 8 mg), enalapril eller begge stoffer i kombination. Kombinationen af candesartan og enalapril reducerede plasmaniveauet af *brain natriuretic peptide* (BNP) og inhi-

Tabel 1. Dualblokade-studier vedrørende hypertension og hjerteinsufficiens.

Studie	Studiemedicin	n	Followup-periode	Effekt mål	Resultater
Azizi <i>et al</i> [8]	Losartan 50 mg/captopril 50 mg	12 ^a	2 timer	Cirkulerende renin Blodtryk	Eleveret S-reninniveau ^b Systolisk blodtryksreduktion
Azizi <i>et al</i> [9]	Losartan 50 mg/enalapril 10 mg	177	6 uger	Cirkulerende renin Blodtryk inkl. døgnblodtryk	Eleveret S-reninniveau ^b Diastolisk blodtryksreduktion, døgnblodtryk uændret
Weir <i>et al</i> [10]	Candesartan 8 mg/ACE-hæmmer	6.465	8 uger	Blodtryk	Systolisk blodtryksreduktion, ikke forskellig fra kombination med diuretika eller beta-blokker
Fagard <i>et al</i> [11]	Losartan 50 mg/enalapril 20 mg	9	6 uger	Blodtryk	Ikkesignifikante resultater
Stergiou <i>et al</i> [12]	Valsartan 80 mg/benazepril 20 mg	20	5 uger	Døgnblodtryk Cirkulerende reninniveau	Signifikant blodtryksreduktion Eleveret S-reninniveau
V-heft [13]	Valsartan 80-160 mg/lisinopril	83 ^c	24 uger	6-minutters gangtest Blodtryk	Bedret arbejdstest Signifikant systolisk blodtryksreduktion
RESOLVD [14]	Candesartan 4-8 mg/enalapril	768 ^c	43 uger	6-minutters gangtest <i>Brain natriuretic peptide</i> (BNP)-niveau	Bedret gangtest Signifikant BNP-reduktion
VALHEFT [15]	Valsartan/ACE-hæmmer	5.010 ^c	27 måneder	Kombineret endepunkt inkl. mortalitet og morbiditet	Ikke bedre end monoterapi med valsartan
CHARM-Added [16]	Candesartan/ACE-hæmmer	2.548 ^c	41 uger	Kombineret kardiovaskulær mortalitet og indlæggelse for hjertesvigt	Signifikant bedre end placebo

a) Saltdepleterede normalpersoner.

b) Angiotensin II's negative feedbackmekanisme afbrydes.

c) Patienter med hjerteinsufficiens.

Tabel 2. Dualblokade-studier vedrørende patienter med diabetes mellitus.

Studie	Studiemedicin	n	Followup-periode	Effekt mål	Resultater
Hebert <i>et al</i> [17]	Losartan 50 mg/ACE-hæmmer	7	1 uge	Blodtryk Proteinuri	Signifikant blodtryksreduktion Ingen effekt på proteinuri
Rossing <i>et al</i> [18]	Candesartan 8 mg/ACE-hæmmer	18	9 uger	Blodtryk Albuminuri	Signifikant reduktion af blodtryk og proteinuri
Jacobsen <i>et al</i> [19]	Irbesartan 300 mg/ACE-hæmmer	21	8 uger	Blodtryk Proteinuri	Signifikant reduktion af blodtryk og proteinuri
Jacobsen <i>et al</i> [20]	Irbesartan 300 mg/enalapril 40 mg	24	8 uger	Blodtryk Proteinuri	Signifikant reduktion af blodtryk og proteinuri
CALM [21]	Candesartan 16 mg/lisinopril 20 mg	199	12 uger	Blodtryk Proteinuri	Signifikant reduktion af blodtryk Proteinuri ikke signifikant

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Dualblokada-studier vedrørende ikkediabetiske patienter med nefropati.

Studie	Studiemedicin	n	Followup-periode	Effekt mål	Resultater
Russo <i>et al</i> [22]	Losartan 50 mg/ACE-hæmmer	8	4 uger	Blodtryk Proteinuri	Signifikant reduktion af blodtryk og proteinuri
Ferrari <i>et al</i> [23]	Fosinopril 20 mg/Irbesartan 150 mg	10	6 uger	Proteinuri Blodtryk	Signifikant reduktion af proteinuri Blodtryk uændret
Ruilope <i>et al</i> [24]	Valsartan 160 mg/benazepril 10 mg	108	4 uger	Blodtryk Proteinuri	Signifikant reduktion af blodtryk og proteinuri
Cooperate [25]	Losartan 100 mg/trandolapril 3 mg	245	4 år	Fordobling af S-kreatinin Slutstadienyrresygdom	Signifikant reduktion af begge effektmål

berede venstre ventrikel-remodellering bedre end monoterapi [14].

Om dualblokada-behandling kan finde plads i hjertesvigt-behandlingen vil formentlig blive nærmere afklaret inden for få år. I det netop publicerede CHARM-added-studie viste man en signifikant risikoreduktion ved brug af AIIA'en candesartan hos patienter, som i forvejen var i ACE-hæmmer-behandling, hvilket i modsætning til Valheft-studiet indikerede en positiv effekt af dualblokada hos denne patientgruppe [16] I Tabel 1 vises resultater fra udvalgte hjerteinsufficiensstudier.

Nefropati

Størstedelen af studierne med dualblokada er lavet på patienter med nondiabetisk nefropati. Hos patienter med IgA-nefrit og massiv proteinuri (1-3 g/dag) har man ved at kombinere losartan med en ACE-hæmmer fundet signifikant proteinurireduktion og reduktion i blodtryk over en fireugersperiode. Dette er bedre end både losartan og ACE-inhibitoren alene. Dette er genfundet i andre studier med patienter med blandet ætiologi [22, 23]. Man skal naturligvis tage højde for, at populationerne var små og followupperioderne korte, men resultaterne gav dog alligevel et fingerpeg om den potentielle gevinst ved dualblokada-behandling. Disse fund blev yderligere underbygget i et *open-label*-studie, hvor man i en større population kunne vise lignende fund [24]. Det eneste endepunktstudie, der findes med dualblokada og nefropati, er COOPERATE-studiet. Her fandtes langtidsvirkningen af dualblokada at være bedre end ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptor-blokker-behandling alene. Studiet omfattede 263 patienter med proteinuri grundet forskellige ikkediabetiske nyrelidelser. Patienterne blev randomiseret til et af tre behandlingsregimer, enten trandolapril (3 mg) eller losartan (100 mg), eller begge stoffer i kombination. I studiet fandt man, at antallet af patienter med fordobling af S-kreatinin eller slutstadienyrresygdom i dualblokadegruppen blev signifikant reduceret. Kun ti patienter i dualblokada-behandling og 20 patienter i hver af de andre grupper nåede et endepunkt [25]. Dette studie har stor interesse, idet det fortsat er det eneste nefropati-studie, hvor man viser, at kombinationsbehandling af en ACE-hæm-

mer og en angiotensin II-receptor-blokker har signifikant bedre virkning over længere tid.

Sammenfattende må man sige, at der findes en del studier om dualblokada hos patienter med nefropati. Resultaterne af disse studier peger alle i retning af en særdeles lovende virkning af dette behandlingsprincip på denne patientgruppe. I Tabel 3 gives der et overblik over en del af de nævnte studier.

Fremtidige aspekter

Til dato er størstedelen af de tilgængelige studier meget små og har korte followupperioder, hvilket gør, at billedet fortsat er noget broget. Det er interessant, at virkningen af dualblokada er bedst hos patienter med diabetes og/eller nyresygdom. Når behandlingen appliceres på patienter med ukompliceret essentiel hypertension, er signifikansen dalende og virkningen begrænset. Internationalt set afventes ON-TARGET-studiets resultater, hvori det vil blive afklaret, om dualblokada har en signifikant indflydelse på hårde endepunkter [26]. Bivirkninger ved behandlingen er også afgørende for fremtidig implementering af denne behandlingsform. Der er kun små materialer at vurdere bivirkningerne ud fra. De typiske bivirkninger er hoste, svagheds- eller træthedssymptomer og hypotension. Generelt er forekomsten lav. Endelig er forekomst af hyperkaliæmi beskrevet i flere studier, senest i CHARM-added-studiet [16]. Tilstanden er beskrevet som reversibel efter endt behandling og har ikke været relateret til fatale forløb. Det må dog anbefales at monitorere kaliumniveauet i starten af behandlingsperioden.

Konklusion

Dualblokada sænker blodtrykket og reducerer proteinurien mere hos patienter med diabetes og hypertension og hos patienter med både diabetisk og ikkediabetisk nefropati end monoterapi med enten ACE-hæmmer eller AIIA'en gør. Gevinsten ved behandling af patienter med hjertesvigt eller essentiel hypertension er ikke underbygget i samme grad. Fremtidige studier vil vise, om dette behandlingsprincip også har virkning på hårde endepunkter. Behandlingen er generelt vel-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tålt, men det synes at være vigtigt at monitorere S-kalium i månederne efter behandlingens start.

Korrespondance: *Niels Holmark Andersen*, Medicinsk Afdeling M, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: holmark@iekf.au.dk

Antaget: 27. april 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Ruzicka M, Yuan B, Harmsen E et al. The renin-angiotensin system and volume overload-induced cardiac hypertrophy in rats. *Circulation* 1993;87:921-30.
- Balcells E, Meng QC, Johnson WH, Jr. Et al. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations. *Am J Physiol* 1997;273:H1769-H1774.
- Ihara M, Urata H, Kinoshita A et al. Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta. *Hypertension* 1999;33:1399-405.
- Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998;32:387-92.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637-45.
- Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y et al. Angiotensin type 2 receptors are re-expressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997;96:3954-62.
- Cao Z, Bonnet F, Candido R et al. Angiotensin type 2 receptor antagonism confers renal protection in a rat model of progressive renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1773-87.
- Azizi M, Chatellier G, Guyene TT et al. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 1995;92:825-34.
- Azizi M, Linhart A, Alexander J et al. Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2000;18:1139-47.
- Weir MR, Weber MA, Neutel JM et al. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial. ACTION Study Investigators. *Am J Hypertens* 2001;14:567-72.
- Fagard R, Lijnen P, Pardaens K et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover study of losartan and enalapril in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001;15:161-7.
- Stergiou GS, Skeva II, Baibas NM et al. Additive hypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin-receptor antagonism in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:937-41.
- Baruch L, Anand I, Cohen IS et al. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1999;99:2658-64.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100:1056-64.
- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
- Hebert LA, Falkenhain ME, Nahman NS, Jr. Et al. Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 1999;19:1-6.
- Rossing K, Christensen PK, Jensen BR et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002;25:95-100.
- Jacobsen P, Andersen S, Rossing K et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1019-24.
- Jacobsen P, Andersen S, Rossing K et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874-80.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
- Russo D, Minutolo R, Pisani A et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:18-25.
- Ferrari P, Marti HP, Pfister M et al. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002;20:125-30.
- Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C et al. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens* 2000;18:89-95.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
- Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89:18A-25A.