

アンジオテンシン受容体拮抗薬と Ca 拮抗薬を併用中の高血圧合併慢性腎臓病患者における両者増量による有効性の比較

石井健夫 川村哲也 坪井伸夫 細谷龍男

CCB uptitration is superior to ARB uptitration in CKD patients who do not reach target blood pressure with ARB/CCB combined therapy

Takeo ISHII, Tetsuya KAWAMURA, Nobuo TSUBOI, and Tatsuo HOSOYA

Department of Nephrology and Hypertension, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)とCa拮抗薬の併用によっても降圧目標に達しない慢性腎臓病(CKD)患者において、ARBとCa拮抗薬のどちらの増量が有用かを明らかにするため、バルサルタン(VAL)80mg/日とニフェジピンCR(NCR)20mg/日の併用にて130/80mmHg未満に到達しない高血圧合併CKD患者31例に対し、VAL160mg/日を12週間投与した(VAL増量期)後にNCR40mg/日を12週間投与し(NCR増量期)、早朝および外来血圧、尿中アルブミン排泄量(UAE)、eGFRの変化を比較検討した。外来での収縮期および拡張期血圧は観察期(それぞれ143.6±12.7mmHgおよび80.6±11.2mmHg)に比し、NCR増量期のみで有意に低下し(それぞれ130.4±13.4mmHgおよび76.1±9.8mmHg)、両増量期に有意差が認められた。早朝収縮期血圧は、観察期(143.2±15.2mmHg)に比し、VAL増量期(136.1±17.4mmHg)、NCR増量期(127.2±11.8mmHg)とも有意に低下したが、NCR増量期でより大きな降圧が認められ、両増量期に有意差が認められた。早朝拡張期血圧は、観察期(82.5±8.1mmHg)に比し、NCR増量期のみで有意に低下した(76.6±12.4mmHg)。UAEは、観察期(中央値354.3mg/日)に比べNCR増量期には有意な減少を示した(同217.4mg/日)が、VAL増量期では有意な減少を示さなかった。eGFRはいずれの増量期においても有意な変動は認められなかった。さらに、NCR増量期では早朝平均血圧の変化率とUAEの変化率との間に有意な正の相関が認められた($R^2=0.1466$, $p=0.033$)が、ARB増量期では両者の間に有意な相関は認められなかった。以上より、ARBとCa拮抗薬の併用にて治療中の高血圧合併CKD患者において、より厳格な降圧を目標とした場合、ARB増量よりもCa拮抗薬増量の有用性が高いことが示され、腎保護の面でも優れた効果が期待できると考えられた。

Purpose : To evaluate whether a dose increase in angiotensin II receptor blocker (ARB) or in calcium channel blocker (CCB) is useful for chronic kidney disease (CKD) patients who do not reach their target blood pressure with ARB/CCB combined therapy.

Methods : The antihypertensive effect and the influence on the renal function were compared by 12 weeks each of a valsartan (VAL) dose uptitration period (VAL 160 mg + NCR 20 mg) and a nifedipine CR (NCR) dose uptitration period (VAL 80 mg + NCR 40 mg) using a crossover method in 31 CKD patients whose blood pressure did not reach the targeted BP with combined therapy with the standard dose of VAL 80 mg and NCR 20 mg.

Results : The office SBP and early morning SBP at 12 weeks after the dose uptitration of NCR were significantly lower than the values at 12 weeks after the dose uptitration of VAL. The proportion of patients who achieved the targeted BP during the dose uptitration period of NCR was higher compared with that during the dose uptitration period of VAL. The urinary albumin excretion (UAE) reduced significantly during the dose titration period of NCR. However, the reduction of UAE was not significant during the dose uptitration period of VAL. The change in eGFR was not observed during either of the dose uptitration periods compared with the baseline. Significant correlation between the morning BP and UAE was observed during the dose titration period of NCR. On the other hand, the correlation was not observed during the VAL titration period.

Conclusion : In hypertensive patients with CKD who do not achieve their target BP with ARB/CCB combined therapy, a dose increase of CCB would be preferable to that of ARB from the viewpoint of strict control of BP and renal protection.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 945-951.

Key words : chronic kidney disease, nifedipine CR/valsartan combination, dose uptitration, renal function

はじめに

血圧は高ければ高いほど腎機能の低下速度は速く、腎機能低下を抑制するためには血圧管理がきわめて重要となる。無作為化比較試験のメタ解析によると、降圧のレベルの増大とともに、年当たりの糸球体濾過量(GFR)の低下が抑制されることが示されている¹⁾。したがって、腎疾患合併例では 130/80 mmHg 未満への降圧、尿蛋白 1 g 以上の場合にはさらに低い 125/75 mmHg 未満という厳格な降圧目標値を目指すことが世界的なコンセンサスとなっている。一方、腎障害の発症・進展においてはレニン・アンジオテンシン(RA)系が深く関与しており、この系を阻害するアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)が降圧を介さない腎保護作用を有することが多くの大規模臨床試験から証明された^{2~4)}。このような結果を踏まえ、最近のガイドラインでは、高血圧を伴う慢性腎臓病(CKD)患者の第一選択薬として両薬の使用を強く推奨している。しかし、厳格な降圧目標値を考慮すると、多くの場合 RA 系抑制薬単独では往々にして降圧目標の達成は困難であり、他のクラスの降圧薬の追加併用が余儀なくされる。

Ca 拮抗薬は降圧効果に最も優れ、心血管イベント発症抑制効果が数々の大規模臨床試験で証明され、その効果は確立している。患者背景や病態によらず強力な降圧効果を発揮することから、高血圧を有する CKD 患者における厳格な降圧目標を達成するために有用な薬物と考えられる。

さらに ARB と Ca 拮抗薬の併用は、降圧効果のみならず腎保護の観点でも相加・相乗効果が期待できることが日本人を対象とした NICE Combi Study から示され、本邦の各種ガイドラインにおいて両者の併用を支持する重要な知見

となっている⁵⁾。

一方、腎保護を期待した場合、RA 系抑制薬は用量依存的な腎保護効果があることも報告されている⁶⁾。しかし、現時点において CKD 患者では腎保護を優先して RA 系を抑制するほうがいいのか、降圧を優先すべきかについて検討されたものはほとんどない。

今回われわれは、通常用量の ARB で降圧効果不十分な CKD 合併高血圧患者において、通常用量の ARB で効果不十分な場合の降圧治療として、ARB の最大用量までの増量がいいのか、それとも Ca 拮抗薬の増量がよいのかについて比較検討した。

対象・方法

2006 年 10 月から 2008 年 10 月の間に当科に通院中の高血圧を伴う CKD 患者(ネフローゼ症候群および進行期の慢性腎不全患者は除外)に対して、バルサルタン(Val)80 mg/日およびアダラート CR 20 mg/日の併用療法を 8 週間行い(観察期)、観察期の終了時点で外来血圧が 130/80 mmHg 以上を呈する患者 31 例を対象とした。これらの患者に対し、まずバルサルタン 160 mg/日への増量投与を 12 週間行い(VAL 増量期)、引き続きニフェジピン CR (NCR) 40 mg/日への増量投与を 12 週間行った(NCR 増量期)。今回の投与量の設定根拠として、Hasebe らは NICE Combi Study⁵⁾で本態性高血圧患者を対象に ARB, NCR の通常用量同士の併用が ARB 高用量よりも降圧と腎保護効果に優れていることを報告したが、到達血圧は 140/89 mmHg と十分ではなかった。われわれの対象疾患である高血圧合併 CKD 患者の目標値は 130/80 mmHg と設定されているため、より強力な降圧を目標に、それぞれの試験薬

の用量を NCR 40 mg/日と Val 160 mg/日に設定した。

血圧および脈拍数は観察期および各増量期において 4 週ごとに測定した。外来血圧は来院時に安静座位の状態です 1~2 分の間隔をあけて 3 回測定し、安定した 2 回の平均値を採用した。家庭での早朝血圧は、日本高血圧学会の指針に従い、上腕カフ・オシロメトリック装置を用いて朝起床後 1 時間以内(服薬前)に座位 1~2 分の安静後に測定するよう指導した。観察期および各増量期の終了時点における外来および家庭での血圧ならびに心拍数を観察期および各増量期の 3 群間で比較した。

尿中アルブミン排泄量(UAE)は、Nittobo の免疫比濁法尿中アルブミン定量キット(N-アッセイ TIA Micro Alb)を使用し、観察期および各増量期の終了時点で 24 時間蓄尿定量(ユリメート R を使用)により測定した。さらに、血清クレアチニン値、年齢および性別から、推算糸球体濾過量(eGFR)を日本人の推算式[eGFR (mL/min/1.73 m²) = 194 × Cr^{-1.094} × 年齢^{-0.287}(女性は ×0.739)]に基づいて算出した。これら UAE および eGFR を観察期および各増量期の 3 群間で比較した。

対象患者には、研究者が文書ならびに口頭にて研究の目的や方法、個人情報保護および調査への参加拒否は自由であり、拒否における不利益がないことを説明し、調査協力の同意を文書で得たうえで上記の研究を行った。なお、本研究は東京慈恵会医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

統計解析

血圧、心拍数および eGFR は平均±標準偏差で、UAE は平均±標準偏差および中央値で示した。統計学的検討には repeated measure ANOVA および t-test あるいは Tukey test を用い、p<0.05 を統計的に有意とした。降圧の程度と UAE 減少効果との関係を検討するため、各増量期終了時点の早朝家庭血圧(平均血圧)の変化率と UAE の変化率の相関を Pearson の相関係数を用いて検討した。統計処理には SAS(SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)を用いた。

結 果

1. 患者背景

Table に対象患者の観察期終了時における臨床的背景を示す。性別は男性 20 例、女性 11 例で、平均年齢は 67.3±12.6 歳、eGFR を用いた CKD ステージ別分類では、ステージ 3 以下が 23 例(74%)とその大半を占めた。原疾患としては、腎硬化症 16 例、IgA 腎症 6 例、糖尿病性腎症 5 例、

Table. Baseline characteristics (n=31)

Age(years)	67.3±12.6
Sex	male 20/female 11
Office SBP(mmHg)	143.6±12.7
Office DBP(mmHg)	80.6±11.2
Office HR(beat/min)	78.6±12.3
Homed morning SBP(mmHg)	143.2±15.2
Homed morning DBP(mmHg)	82.5±8.1
Homed morning HR(beat/min)	74.4±8.9
Urinary protein excretion (median) (g/day)	1.3±1.9(0.44)
Urinary albumin excretion (median) (mg/day)	1,045±1,539(354.3)
Serum uric acid (mean) (mg/dL)	6.8±1.4(7.00)
Serum creatinine (median) (mg/dL)	1.6±0.8(1.3)
CKD stage/eGFR classification (n)	
1 ≥90 mL/min/1.73m ²	1
2 60~89	7
3 30~59	13
4 15~29	9
5 <15	1
Causative disease	
Nephrosclerosis	16
CGN(IgA-N)	6
Diabetes nephropathy	5
PCKD	2
SLE	1
Obesity-related GN	1
Combination drug	
Diuretics	6
α-blocker	8
β-blocker	2
Sympathetic blocking agent	2
Statin	10

多発性嚢胞腎 2 例、全身性エリテマトーデス(SLE)1 例、肥満関連腎症 1 例であった。併用薬として利尿薬が 6 例、α遮断薬 8 例、β遮断薬が 2 例に投与されていた。また 10 例にスタチンが投与されていた。いずれも試験期間中の薬剤の種類や用量の変更はなかった。

2. 血圧の推移

外来収縮期血圧は観察期の 143.6±12.7 mmHg から、VAL 増量期で 138.1±18.1 mmHg、NCR 増量期で 130.4±13.4 mmHg と、NCR 増量期のみで観察期に比し有意に低下し(p<0.001)、両増量期の間に有意差が認められた(p=0.013)。拡張期血圧については、観察期の 80.6±11.2 mmHg から VAL 増量期で 82.1±10.1 mmHg と上昇を認めたが、NCR 増量期では 76.1±9.8 mmHg と低下し、両増量期の間に有意な差が認められた(p=0.007)(Fig. 1)。

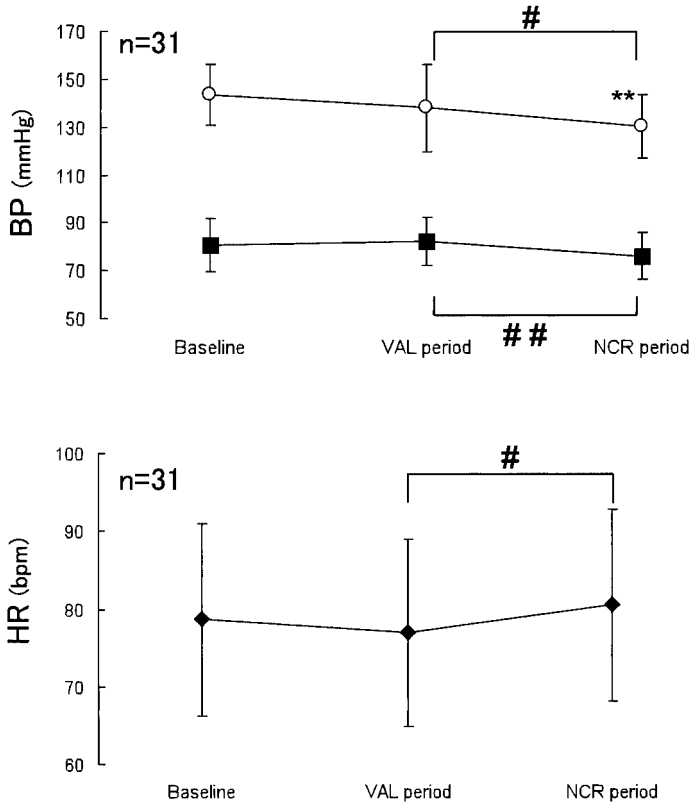


Fig. 1. Changes in office BP and HR between the 2 treatment periods (n=31)

—○— : SBP, —■— : DBP, baseline : VAL 80 mg+NCR 20 mg, VAL period : VAL 160 mg+NCR 20 mg, NCR period : VAL 80 mg+NCR 40 mg
 # : p<0.05 (VAL period vs NCR period), ## : p<0.007 (VAL period vs NCR period), ** : p<0.01 (vs baseline), paired t test

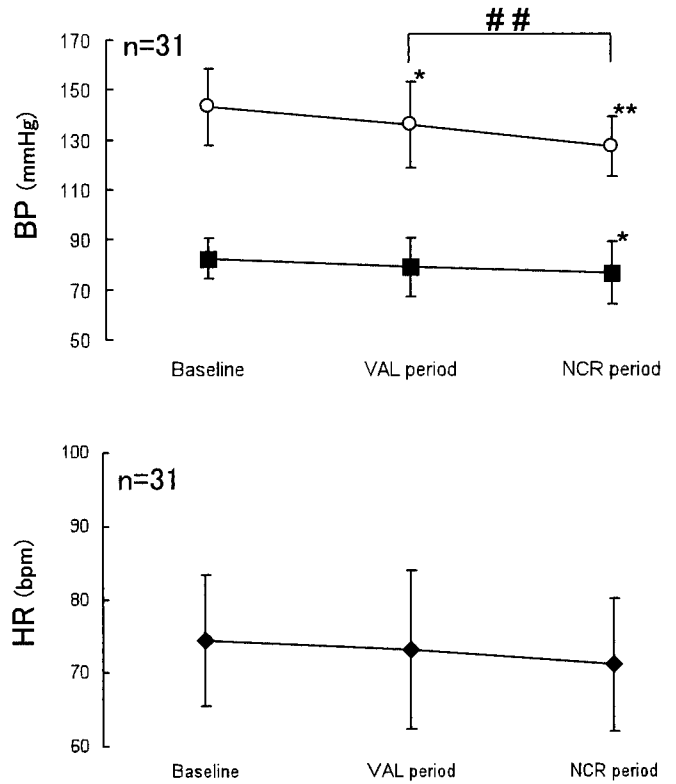


Fig. 2. Changes in home morning BP and HR (n=31)

—○— : SBP, —■— : DBP, baseline : VAL 80 mg+NCR 20 mg, VAL period : VAL 160 mg+NCR 20 mg, NCR period : VAL 80 mg+NCR 40 mg
 ## : p<0.001 (VAL period vs NCR period), * : p<0.05 (vs baseline), ** : p<0.01 (vs baseline), paired t test

早朝収縮期血圧は、観察期の 143.2±15.2 mmHg から VAL 増量期で 136.1±17.4 mmHg (p=0.018), NCR 増量期で 127.2±11.8 mmHg (p<0.001) と、両増量期ともに観察期に比し有意に低下したが、NCR 増量期でより大きな降圧が認められ、両増量期に間に有意な差が認められた (p=0.004)。早朝拡張期血圧は、観察期 82.5±8.1 mmHg から VAL 増量期 79.0±11.9 mmHg, NCR 増量期 76.6±12.4 mmHg と、NCR 増量期のみで観察期に比し有意に低下した (p=0.013) が、両増量期に間に有意な差はなかった (Fig. 2)。

心拍数については観察期と比べていずれも有意な差を認めなかったが、外来心拍数は治療群間では有意差を認め、NCR 増量期で VAL 増量期に比し有意に上昇した (p=0.038) (Fig. 1, 2) が、早朝心拍数は治療期間内で有意な変動は認めなかった。

3. 降圧目標達成率

各増量期終了時における外来血圧の降圧目標 (130/80

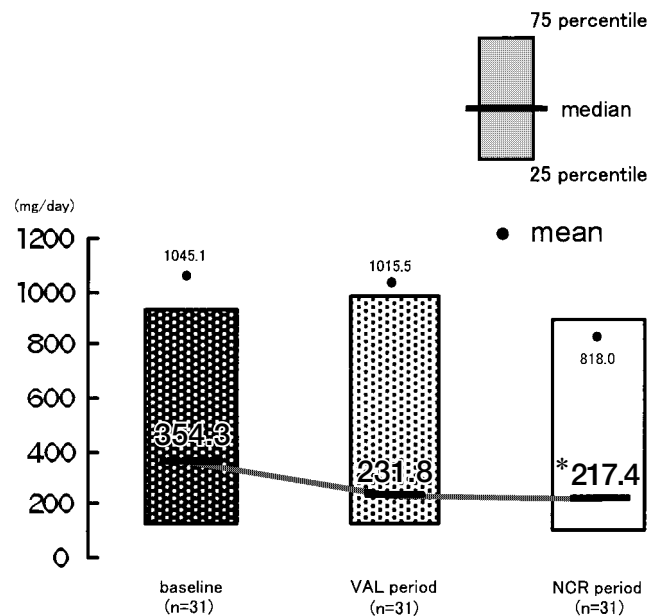


Fig. 3. Changes in urinary albumin excretion (n=31)

baseline : VAL 80 mg+NCR 20 mg, VAL period : VAL 160 mg+NCR 20 mg, NCR period : VAL 80 mg+NCR 40 mg
 * : p<0.05 (vs baseline), Tukey test

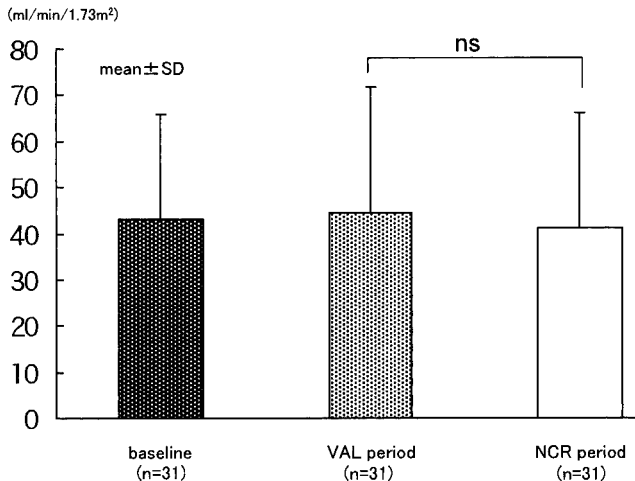


Fig. 4. Changes in eGFR (n=31)

baseline : VAL 80 mg+NCR 20 mg, VAL period : VAL 160 mg+NCR 20 mg, NCR period : VAL 80 mg+NCR 40 mg

mmHg 未満)達成率は, VAL 増量期で 26%, NCR 増量期で 39%であった。早朝血圧の降圧目標(125/75 mmHg 未満)達成率は VAL 増量期で 19%, NCR 増量期で 36%であった。いずれも NCR 増量期で高い達成率を示したが, 統計学的な有意差には至らなかった。

4. 尿中アルブミン排泄量(UAE)

UAE は観察期の $1,045 \pm 1,539$ (中央値: 354.3) mg/日に比べ NCR 増量期には $818 \pm 1,219$ (217.4) mg/日と有意な減少を示したが ($p < 0.05$), VAL 増量期には $1,015 \pm 1,571$ (231.8) mg/日と有意な減少は認められなかった (Fig. 3)。

5. eGFR

eGFR は観察期 43.1 ± 22.6 (36.4) mL/min/1.73 m²から, VAL 増量期は 44.5 ± 27.2 (36.8) mL/min/1.73 m², NCR 増量期は 41.3 ± 25.0 (37.9) mL/min/1.73 m²と, いずれも有意な変動は認められなかった (Fig. 4)。

われわれの患者のうち 6 例が試験期間中に利尿薬を併用投与しており, これらの患者において UAE に有意な変動はなかったが, eGFR については観察期 34.0 ± 22.7 (29.0) mL/min/1.73 m²に比して VAL 増量期で 31.9 ± 22.7 (24.8) mL/min/1.73 m²と減少傾向を示し, NCR 増量期で 25.6 ± 15.5 (20.3) mL/min/1.73 m²と有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。

6. 血圧と UAE の相関関係

降圧の程度と UAE 減少効果との関係を検討するために, 各増量期終了時点の早朝家庭血圧(平均血圧)の変化率と UAE の変化率との相関を検討した。NCR 増量期において両者に有意な正の相関 ($R^2 = 0.1466$, $p = 0.033$) が認められ

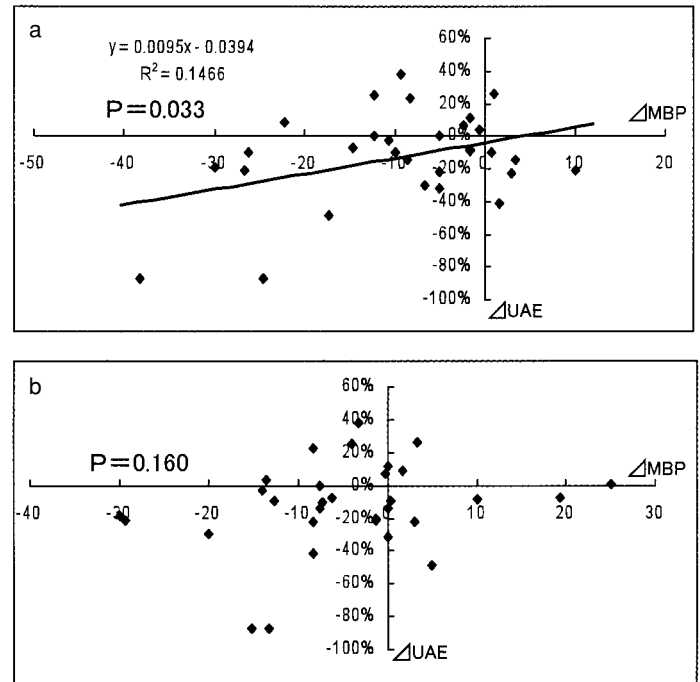


Fig. 5. Correlation between home MBP and UAE

a : NCR period (n=31), VAL 80 mg+NCR 40 mg

b : VAL period (n=31), VAL 160 mg+NCR 20 mg

Correlation of post treatment Δ home MBP* and Δ UAE (%)** were analyzed by Pearson's correlation coefficient.

* : after-before (mmHg), ** : (after-before)/before (%)

た。一方, VAL 増量期では有意な相関は認められなかった (Fig. 5a, b)。

7. 有害事象ならびに副作用

観察期および両増量期において臨床検査値の異常変動や副作用症状をきたした症例は 1 例もなく, 治療に対する患者の忍容性は良好であった。

考 察

一般に, 高血圧の薬物療法において平均 2 剤程度が用いられ, その最も多い組み合わせが ARB と Ca 拮抗薬である。今回のわれわれの検討では, すでに通常用量の ARB と Ca 拮抗薬を併用しても降圧効果が不十分な CKD 患者の血圧管理において, Ca 拮抗薬を増量したほうが ARB を増量するよりも, 外来血圧のみならず家庭血圧においても有意な降圧効果が得られ, 24 時間にわたる持続的な血圧管理が可能であった。また, UAE は ARB を増量した場合には有意な減少が認められなかったが, Ca 拮抗薬を増量した場合には有意な減少が認められた。さらに, 降圧の程度と UAE 減少効果との関係を検討したところ, Ca 拮抗薬増量期にお

る UAE の変化率は早朝の平均血圧と有意な正の相関を示し (Fig. 5), NCR 増量期ではより厳格な降圧を図ることができたことが UAE 減少に寄与したと考えられた。一方, ARB 増量期では両者の間には有意な相関が認められなかったことは, ARB の腎保護作用が降圧作用とは独立したものであることを裏づけている可能性がある。

腎障害の成立や進展の機序には RA 系が深くかかわっており, これを阻害する ACEI や ARB は, 降圧作用以外の腎保護効果がある可能性が多くの臨床試験から報告されている。RENAAL 研究²⁾, IDNT 研究³⁾, IRMA2⁴⁾ 研究などから, 2 型糖尿病患者への ARB の投与は, プラセボあるいは Ca 拮抗薬などに比べ降圧は同程度であったにもかかわらず, 尿蛋白や腎障害の進行を抑制することが示された。さらに IRMA2 研究ではイルベサルタン 150 mg, 300 mg で比較すると, 投与量が多いほど腎症の進展率が低いことが明らかにされている。DROP 研究⁶⁾ や Weinberg らのデータ⁷⁾ でも同様に, 投与量が多いほど蛋白尿減少効果が大きいことが示されている。このようなことから, ガイドラインなどでも RA 系抑制薬の増量あるいは ACEI の併用が有用と位置づけられている。

一方で, ACEI と ARB の腎疾患に対する 127 研究のメタ解析では, 対照群と比較し, RA 系抑制薬はクレアチニン値の倍量や ESRD などの腎イベントの抑制への有用性が認められたものの, 対照群と比較して血圧差がない場合にはその有効性は消失することが示された⁸⁾。このことは, 腎保護に最も重要なのは「降圧である」ことを示すものであり, RA 系抑制薬の降圧を超えた腎保護効果を期待して, 血圧管理がおろそかになっては意味がないことを示唆している。本研究の結果からも, より強力な降圧作用によってより顕著な UAE 減少効果が得られており, 全身血圧の低下が重要な役割を担っていることが示唆される。

また最近, RA 系を強く抑制することに疑問を呈する結果が報告されている。心血管系ハイリスク症例を対象にテルミサルタンとラミプリルで比較した ONTARGET 研究⁹⁾ からは, それぞれの単独療法に比べて併用群で血圧は最も下がった一方で, 腎障害を含めた有害事象は逆に最も多く, 盲目的に RA 系を強く阻害することに対して警鐘を鳴らす結果となった。ARB を使用するにあたっては, まずは病態や CKD のステージに応じて用量調整が大切であるかもしれない。特に腎動脈狭窄や過度の減塩, 脱水などの場合には, RA 系抑制薬の使用により逆に悪化することがある。また, 腎機能が正常域に維持されている場合は RA 系の強力な抑制が逆に腎イベント (透析導入, 血清クレアチニン値

の倍増など) の増加につながりうることも報告されており¹⁰⁾, RA 系抑制薬の盲目的な使用には注意が必要であると考ええる。

今回の研究に参加した患者の 6 例で試験期間を通じて利尿薬が併用され, それらの患者では eGFR が低下し, 全体の 31 例での解析結果とは異なるものであった。これは, 利尿薬の薬理作用に基づく腎血流量低下を反映している可能性がある。また, これら 6 例の開始時の eGFR の平均値は全体に比して低く, 1 例を除いて CKD ステージの進行した患者 (<30 mL/min/1.73 m²) であったため, 強力な降圧療法によっても改善しえなかった可能性がある。

一方, Ca 拮抗薬の腎保護効果はその強力な全身血圧低下作用に基づくものと考えられ, 降圧に依存した腎保護効果が期待できると考えられる。また, 代謝系への悪影響がなく, 重篤な副作用もないことや, 病態によらず優れた降圧効果が発揮されることから, CKD 患者の血圧管理において Ca 拮抗薬は有用性の高い薬物と考えられ, ARB の併用薬として高頻度に用いられている。日本人の本態性高血圧患者を対象とした NICE Combi study では, ARB のカンデサルタンを最大量の 12 mg まで増量投与した場合とカンデサルタン 8 mg にニフェジピン CR 20 mg 併用投与した場合を, 二重盲検下で降圧効果と UAE に及ぼす効果についての比較検討が行われた⁵⁾。その結果, ニフェジピン CR 併用群では ARB 増量群に比べて有意に強力な降圧作用が認められ, また, UAE はニフェジピン CR 併用群でのみ有意に減少した。さらに試験終了時の UAE と平均平圧の間には有意な正の相関が認められ, われわれの結果を支持するものと考えられる。

以上, われわれは通常用量のバルサルタンとニフェジピン CR 20 mg の併用において降圧不十分な CKD 患者に対して, ARB の増量あるいは NCR の増量を比較し, 降圧および腎機能に対してどちらが有用か探索的に比較検討した結果, 降圧効果は NCR 増量期で有意に勝り, 腎機能の指標である UAE も NCR 増量期で有意に減少した。CKD 患者では RA 系の抑制が基本となるが, 同時に厳格な降圧が求められ, その場合にはニフェジピンのような強力な降圧効果を発揮する Ca 拮抗薬を併用することで, 厳格な降圧が得られるだけでなく, 腎保護の点でも優れた効果が期待できることを支持する結果と考える。

なお, 本試験の問題点として, 治療期の順序を ARB 増量の後, NCR 増量に固定したことで初回治療の影響や時期効果などの介入を否定できない。しかし, 各治療期は 3 カ月間とし, 血圧, 腎機能とも治療期 3 カ月目の測定値を評

価したことより、前治療の持ち越し効果はなかったと考える。海外の糖尿病性腎症患者を対象とした IRMA2 研究⁴⁾において ARB (イルベサルタン) 投与中止後の尿中アルブミン抑制効果の持続時間を観察したところ、日本人通常用量の 1.5 倍量であっても中止 1 カ月後に効果が完全消失していることが確認され、持ち越し効果が与える影響が少ないことが予測できる。

われわれの検討では、NCR 増量期においてより厳格な降圧を図れたことが腎保護の点で有用であったと考えられた。一方、ARB 増量期では家庭血圧と UAE の間に有意な相関が認められず、ARB の UAE 減少作用として降圧以外の要因も考えられた。また、ARB 増量期には観察期からの有意な UAE の減少は認められず、両剤の併用を行う場合、ARB を増量するよりも NCR を増量するほうが腎保護にとって効果的である可能性が示唆された。

文 献

1. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J, for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes : A consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 646-661.
2. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H, Pemuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL Study Investigators. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-869.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Beal T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, for the Collaborating Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-860.
4. Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 870-878.
5. Hasebe N, Kikuchi K, for the 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 : 445-453.
6. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, Kandra A, Daley WL, Rocha R. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 1921-1926.
7. Weinberg MS, Weinberg AJ, Cord R, Zppe DH. *JRAAS* 2001 ; 2 : S196-S198.
8. Casas JP, Chuo W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, Macallister RJ. Effect of inhibitors of the rennin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes : systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2005 ; 366 : 2026-2033.
9. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study) : a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 547-553.
10. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Probstfield JL, Avezum A, Cardona-Munoz E, Dagenais GR, Diaz R, Fodor G, Maillon JM, Rydén L, Yu CM, Teo KK, Yusuf S ; TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 1-10.