

Nové mechanizmy a prístupy v antihypertenznej liečbe – blokáda renínovej aktivity, jej optimalizácia, prísľuby

MARIAN SNINČÁK
Košice, Slovenská republika

SNINČÁK M. **Nové mechanizmy a prístupy v antihypertenznej liečbe – blokáda renínovej aktivity, jej optimalizácia, prísľuby.** Cardiol 2006;15(2):96–100

Hypertenzia je dôležitým, nezávislým rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení. Efektívny manažment hypertenzie je kriticky dôležitý na zábranu progresie koronárnej choroby srdca a renálnych ochorení. Renín-angiotenzín-aldosterónový systém má esenciálnu úlohu pri regulácii tlaku krvi. Inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a receptorov angiotenzínu II sú dve široko používané triedy antihypertenzných látok, ktoré blokujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém v rozličných bodoch jeho kaskády. Tieto látky potvrdili klinické úžitky v početných veľkých štúdiách, ale celková morbidita a mortalita na kardiovaskulárne ochorenia zostáva ešte napriek ich používaniu vysoká. Renín je dôležitou komponentou renín-angiotenzín-aldosterónového systému a inhibícia jeho hladiny v kaskáde renín-angiotenzín-aldosterónového systému je v súčasnosti možná novou triedou látok – inhibítormi renínovej aktivity. Renín štiepi angiotenzinogén na angiotenzín I, ktorý potom konvertuje na angiotenzín II konvertázou. Renínový inhibítor aliskirén sa tesne viaže k renínu a výsledkom je redukcia plazmatickej renínovej aktivity a hladín angiotenzínu I a angiotenzínu II. Renínový inhibítor aliskirén tak predstavuje alternatívu, ktorá znamená inhibíciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému s poklesom tlaku krvi a prevenciou poškodenia cieľových orgánov.

Kľúčové slová: renín-angiotenzín-aldosterónový systém – rozvoj a progresia orgánového ochorenia – blokátory konvertázy angiotenzínu I – blokátory receptorov angiotenzínu II – inhibitory renínu – aliskirén

SNINČÁK M. **New mechanism and accesses in antihypertensive therapy – renin activity block, optimisation, promises.** Cardiol 2006;15(2):96–100

Hypertension is an important, independent risk factor for cardiovascular disease. Effective management of hypertension is critical for prevention of the progression of cardiovascular disease and renal disease. The renin-angiotensin-aldosterone system plays an essential role in blood pressure regulation. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptors blockers are two widely used classes of antihypertensive agents that block the renin-angiotensin-aldosterone system at different points in its cascade. These agents have demonstrated clinical benefits in several large-scale trials, but total morbidity and mortality still remain elevated despite their use. Renin is an important component of the renin-angiotensin-aldosterone system, and inhibition at this level of the renin-angiotensin-aldosterone system cascade is now possible with a new class of agents: inhibitors of renin activity. Renin cleaves angiotensinogen to form angiotensin I, which is then converted to angiotensin II via angiotensin-converting enzyme. The renin inhibitor aliskiren tightly binds to renin, resulting in reductions in plasma renin activity and angiotensin I and angiotensin II levels. Renin inhibitors thus provide an alternative means of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition to lower blood pressure and prevent end-organ disease.

Key words: The renin-angiotensin-aldosterone system – Progression of end-organ disease – Angiotensin converting enzyme inhibitors – Angiotensin II receptors blockers – Renin inhibitors – Aliskiren

Stratégie blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému, súčasný stav, limity

Fyziologickou funkciou renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) je udržiavať objem tekutín a tlak krvi (TK) prostredníctvom sekrécie aldosterónu, vazokonstrikcie, tubulárnej retencie Na a vylučovania vazopresínu (1). Chronická aktivácia RAAS však vedie k poškodeniu, vrátane vaskulárnej endotelálnej dysfunkcie, ras-

tu buniek a ich migrácii, syntéze extracelulárnej matrix, zápalu a oxidácii, ako aj k agregácii krvných doštičiek (2) a má integrujúcu úlohu pri rozvoji progresie kardiovaskulárnej (KV) a renálnej choroby. Okrem toho RAAS aktivuje sympatický nervový systém (SNS) s jeho príspevkom ku KV a obličkovým chorobám (3). Supresia RAAS inhibítormi konvertázy angiotenzínu (ACEi) a blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) významne redukuje TK a KV morbiditu a mortalitu (3–9). KV morbidita a mortalita však zostávajú vysoké a kardiovaskulárne ochorenia (KVO) zostávajú zabíjacom napriek širokému používaniu ACEi a ARB (10, 11). Preto sú jednoznačne potrebné ďalšie stratégie inhibície RAAS.

ACEi blokujú enzým (ACE) konvertujúci angiotenzín I na angiotenzín II (1). Výsledkom je zníženie aktivity AII a tiež blokujú degradáciu bradykinínu, čo má užitočné hemodynamické účinky. Často však spôsobujú kašeľ, vzác-

Z Kliniky geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ v Košiciach a Vysokošpecializovaného odborného ústavu geriatrického sv. Lukáša v Košiciach, n. o., Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 16. júna 2005; prijaté dňa 19. septembra 2005

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ, Košice a Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrický sv. Lukáša, Košice, n. o., Strojárska 13, 040 01 Košice, Slovenská republika, e-mail: snincak@gckosice.sk, snincak@netkosice.sk, msnincak@lf.upjs.sk

nejšie angioedém (12, 13). Angiotenzín II môže tiež vznikáť non-ACE spôsobom, napríklad chymázou a katepsínom G. Úrovně plazmatických hladín angiotenzínu II sa skutočne vracajú na predchádzajúcu úroveň, tzv. únik AII po dlhodobej liečbe ACEi (14). Prostredníctvom kompenzačného mechanizmu spätnej väzby aktivita plazmatického renínu (PRA) sa používaním ACEi zvyšuje, aktivuje RAAS a potenciálne premáha schopnosť ACEi inhibovať RAAS. Dôležité je, že PRA koreluje s KVO a je prediktorom progresie ochorenia a udalostí (15, 16). ARB blokujú väzbu AII k receptorom typu 1 pre angiotenzín II (1). Výsledkom je pokles aktivity AII, ktorá ale mechanizmom spätnej väzby zvyšuje sekréciu renínu a zvýšenie PRA. Takže obe triedy, ACEi i ARB, sú potenciálne samolimitujúce, pretože blokáda RAAS pri ich chronickom používaní nemôže byť kompletná.

Ostatné antihypertenzné látky priamo alebo nepriamo aktivujú RAAS a/alebo SNS. Betablokátory (BB) inhibujú vylučovanie renínu blokádou beta-adrenergých receptorov v obličkovom nerve, len jeden zo štyroch spúšťačov sekrécie renínu (17). Dlhodobé používanie tiazidových diuretík pravdepodobne zahŕňa vazodilatáciu (18), ale iniciálne zvyšuje močovú exkréciu Na inhibíciou NaCl pumpy, s následnou redukciou objemu tekutín, kardiálneho preloadu a srdcového výdaja. Sprievodný úbytok vody a soli aktivuje RAAS i SNS. Blokátory vstupu kalcia do bunky (BKK) spôsobujú vazodilatáciu a redukciu periférnej rezistencie blokádou prúdu iónov vápnika do hladkého svalu a myokardu (19). Dihydropyridínové BKK provokujú zvýšenie frekvencie srdca, aktivity SNS a vylučovania renínu. Pri dlhodobom používaní sa frekvencia srdca vracia na úroveň pred liečbou, ale aktivita SNS zostáva zvýšená. Účinok non-dihydropyridínových BKK kolíše. Používanie verapamilu udržiava normálnu alebo redukovanú sympatickú aktivitu a používanie diltiazemu normálnu alebo zvýšenú aktivitu (20). Priame vazodilatačné látky, ako napríklad hydralazín môžu spôsobiť retenciu vody, potenciálne aktivizujú SNS a RAAS (21).

Inhibítory renínu predstavujú nový mechanizmus supresie RAAS. Inhibítory renínu blokujú renín, ktorý štiepi angiotenzinogén na angiotenzín I. Tento účinok nastáva skôr v kaskáde RAAS v porovnaní s blokádou ACEi a ARB. Pretože ACEi a ARB prudko zvyšujú PRA, kombinácia ACEi a ARB so špecifickými inhibítormi PRA môžu optimalizovať supresiu RAAS. Prvý inhibítor renínu, aliskirén, sa stal dostupným pre klinické skúšanie; predstavoval elimináciu zvýšenia RAAS, ktorú vidíme pri monoterapii ARB (22). Potrebné sú však ďalšie pozorovania klinického prínosu kombinovanej liečby renínovým inhibítorom plus ACEi alebo ARB.

Kombináciou rozličných typov blokátorov RAAS možno zrušiť limitácie monoterapie a zabezpečiť priaznivé výsledky. Pridanie ARB valsartanu k základnej liečbe, vrátane ACEi u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHSZ) (8), viedlo k redukcii kombinovaného endpointu morbidít a mortality (štúdia Val-HeFT). V ďalšej veľkoškálovej štúdii CHSZ pridaním ARB candesartanu k základnej liečbe, vrátane ACEi, sa znížil výskyt KV úmrtí a počet hospitalizácií (23) pre CHSZ (štúdia CHARM). Jestvujú tiež dôkazy, ktoré podporujú potenciálne vyšší benefit pri kombinovanej liečbe ACEi/ARB u chorých v skorom štádiu diabetickej (24) i nediabetickej nefropatie (25). Avšak ďalšia štúdia (26) ukázala, že kombinácia ACEi/ARB (valsartan/kaptopril) nepriniesla prídavný úžitok v porovnaní s monoterapiou u chorých po prekonaní infarktu myokardu (v štúdii u chorých po prekonaní IM obe látky podávali simultánne). Alternatívne možno uvažovať i o rozličných patofyziologických mechanizmoch u chorých s CHSZ a AIM, ktoré môžu byť zodpovedné za variabilné výsledky. Potenciálne treťou hypotézou je, že kombinácia ACEi/ARB nesuprimuje RAAS optimálne, pri dlhodobom podávaní obe skupiny liekov zvyšujú PRA, čo spôsobuje uvedené nekonzistentné výsledky.

Vyšší stupeň inhibície RAAS tak ponúka väčší klinický benefit. V súčasnosti sa rozvíjajú ďalšie stratégie optimalizácie blokády RAAS, vrátane novej triedy renínových inhibítorov. Kombinácia renínového inhibítora s ACEi alebo ARB sa môže ukázať ako ideálnejší základ (ACEi a ARB zvyšujú PRA), hoci tieto kombinácie vyžadujú ďalšie štúdie.

Volba lieku budúcnosti

Preklinické a klinické skúsenosti s novým renínovým inhibítorom

Supresia RAAS sa stala kľúčovou stratégiou pre boj s KV a renálnymi ochoreniami. Liekmi, ktoré potvrdili klinický úspech, boli aj ACEi a ARB (3 – 9). Tieto látky však môžu byť limitované svojou schopnosťou v oblasti kompletnej inhibície RAAS pri dlhodobom používaní (12, 14). Pretože renín účinkuje skôr v kaskáde RAAS, inhibícia RAAS na tomto stupni sa dlho považovala za logický terapeutický cieľ. Úsilie vyvinúť renínový inhibítor trvalo desaťročia, ale zlá biologická dostupnosť, krátke trvanie účinku a vysoké náklady obmedzovali ich klinický vývoj (27, 28).

Aliskirén, navrhnutý použitím vzorkovacích molekulárnych techník, je prvou v novej skupine non-peptido-

vých nízkomolekulárných látok, perorálne aktívnych renínových inhibítorov. Aliskirén preukázal in vitro potentnú afinitu k ľudskému renínu a redukcii PRA, AII a TK v závislosti od dávky v preklinických modeloch (27, 29). V zvieracích štúdiách aliskirén preukázal dávково dependentnú redukcii TK a výraznejšie zníženie hodnôt TK než predchádzajúca generácia renínových inhibítorov (remikeren a zankiren). U spontánne hypertenzných kryš aliskiren v dávke 30 mg/kg/deň mierne znižoval TK; pri podaní v kombinácii s benazeprilom alebo valsartanom bola redukcia TK synergická. U dvojito-transgénových zvieracích modeloch, ktoré vyjadrovali ľudský renín a angiotenzinogén, sa stali závažnejšie hypertenznými a zahynuli na orgánové zlyhanie, ak bola prerušená liečba. Deväťtýždňová liečba aliskirénom alebo valsartanom významne redukovala hrúbku stien LK a kardiálnu hypertrofiu (30). Obe látky približne rovnako redukovali albuminúriu, renálnu a srdcovú fibrózu, ako aj infiltráciu makrofágov v parenchýme obličiek, v myokarde a akumuláciu T-buniek. Všetky neliečené krysy zahynuli v priebehu ôsmeho týždňa.

Farmakokinetika a farmakodynamika aliskirénu sa overovali u 18 dobrovoľníkov v dvojitej slepej trojcestnej skríženej štúdií (31). Počas troch období ôsmich dní, z ktorých každá nasledovala po šesťdňovom washoute, každého dobrovoľníka randomizovali na používanie dvoch dávok aliskirénu (40 mg/deň a 80 mg/deň, alebo 160 mg a 640 mg/deň), a buď placebo, alebo 20 mg/deň enalapril. Aliskirén redukoval PRA, AI a AII, kým PRA a AI sa zvýšili enalaprilom. Počas aliskirénu bol 29 hodín.

Účinnosť a bezpečnosť sa hodnotili v randomizovanej dvojitoslepej štúdií 226 pacientov vo veku 21 – 70 rokov s miernou až stredne závažnou hypotenziou (32). Pacienti užívali aliskirén (37,5 mg, 75 mg, 150 mg, alebo 300 mg), alebo losartan (100 mg) jedenkrát denne počas štyroch týždňov. V závislosti od veľkosti dávky aliskirén redukoval systolický a diastolický TK; pri dávkovaní 300 mg/deň priemerná redukcia TK bola porovnateľná s redukcii pri užívaní vysokej dávky losartanu. Losartan a všetky dávky aliskirénu sa rovnako dobre tolerovali. Aliskirén študovali aj v dvojitoslepej štúdií kontrolovanej placebom a trvajúcej osem týždňov so 652 pacientmi s miernou až stredne závažnou hypertenziou (33). Pacientov randomizovali na používanie aliskirénu (150 mg, 300 mg, alebo 600 mg), irbesartan 150 mg, alebo placebo. Antihypertenzná účinnosť aliskirénu 150 mg/deň bola porovnateľná s irbesartanom; redukcia diastolického TK pri dávke aliskirénu 300 mg/deň bola signifikantne väčšia než pri používaní irbesartanu. Tolerabilita aliskirénu do 600 mg/deň bola porovnateľná s irbesartanom.

V dvojitej slepej randomizovanej placebom kontrolovanej skríženej štúdií so štyrmi obdobiami sa posudzoval efekt jednej dávky aliskirénu 300 mg, valsartanu 160 mg a ich kombinácia (aliskirén 150 mg plus valsartan 80 mg) u 12 normotenzných mužov s miernou depléciou Na (22). Ako sa očakávalo, PRA, AI a AII signifikantne zredukoval aliskirén a zvýšili sa pri používaní valsartanu. Zvýšenie PRA, AI a AII asociované s ARB sa eliminovalo pridaním aliskirénu k valsartanu.

Aliskirén sa v tejto fáze klinického skúšania ukazuje ako možný a zaujímavý príspevok pre budúci manažment hypertenzie. Klinický výskum intenzívne pokračuje najmä v oblasti štúdií jeho optimálneho dávkovania a profilu nežiaducich účinkov. Doterajšie klinické štúdie sú síce zatiaľ len krátkodobé a venujú sa posudzovaniu skôr jeho tolerability, bezpečnosti, respektíve antihypertenznej účinnosti v porovnaní so zavedenými blokátormi RAAS: ACEi (enalapril), sartanmi (losartan, irbesartan, valsartan) a nemôžu byť v tejto fáze výskumu reprezentatívne a dostatočne široko informatívne v celej oblasti záujmu klinickej hypertenziológie. Potrebný je ďalší výskum účinkov aliskirénu na orgánovú protekciu, nevyhnutné sú aj ďalšie prospektívne klinické štúdie morbidít a mortality s touto látkou a cielene z dlhodobejšieho pohľadu, ktoré posúdia jeho príspevok k prípadnému zlepšeniu prognózy morbidít, kvality života jedincov s hypertenziou a mortality.

Prísľub renínovej inhibície

Inhibícia enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) v manažmente KV, obličkových a metabolických problémov bola jedným z najväčších pokrokov v niekoľkých posledných desaťročiach. Napriek pozoruhodným úspechom je jasné, že žiadny farmakológ by nezvolil inhibíciu ACE v kaskáde RAAS ako miesto blokády. Interakcia renínu so svojím substrátom je limitujúcim krokom a bola by miestom prvej voľby. Inhibícia ACE sa identifikovala ako vedľajší produkt toxikológie hadieho jedu, ktorá nepovažovala ACE inhibíciu za svoj cieľ. Namiesto je otázka, či existuje budúcnosť pre inhibíciu renínu, keďže ACE inhibícia je osvedčená a ARB sa stávajú efektívne a dobre tolerované. Mnohí autori sú presvedčení, že odpoveď na túto otázku je kladná, aj keď budú odborníci musieť stráviť veľa času a námahy, aby príspevok tejto inhibície zdokumentovali.

V súčasnosti sa ešte len pokúšame zhodnotiť potenciál kombinovanej liečby pri všetkých tých kombináciách, ktoré obsahujú ACEi a ARB. Pri zvažovaní kombinova-

nej liečby sa javí ako optimum, ak jeden z prípravkov v kombinácii účinkuje na renínovom mieste v kaskáde. Keďže blokáda renínového systému ACEi, alebo ARB reaktívne a podstatne zvyšuje vylučovanie renínu, blokáda účinkov renínu má veľmi dôležité liečebné implikácie pre každého pacienta. Ďalšia fascinujúca príležitosť sa vytvára prorenínom a mezangiálnym renínovým receptorom. Nárast koncentrácie plazmatického prorenínu je silným prediktorom retinopatie, ako aj nefropatie u pacienta s cukrovkou. Avšak tento mechanizmus ešte stále pretrváva nejasný. Prorenín pri cirkulácii nie je aktivovaný na renín a nemá žiadny, alebo minimálny priamy vplyv. Nedávny objav renínového receptora v ľudskej obličke, ktorý viaže nielen renín, ale takisto aj prorenín, ktorý ho aktivuje, má veľmi dôležité liečebné implikácie. Tie sa prudko rozrastajú pravdepodobnosťou, že aktivujú intracelulárne cesty po prúde mimo vplyvu angiotenzínu II. Tak môže inhibítor renínu priniesť užitočnosť, ktorý nedokážu poskytnúť ACEi a ARB. Pre všetky tieto dôvody môžeme očakávať prínos renínovej inhibície. Vo vede, rovnako ako aj v láske, sú veci často oveľa zaujímavejšie, ak sú aspoň trochu záhadné (34).

Literatúra

- Reid IA. The renin-angiotensin system: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Adv Physiol Educ* 1998;20:S236–S245.
- Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001;37:1047–1052.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
- 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.
- Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670–1676.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the 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.
- Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
- Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al, for the Candesartan in heart failure—Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110:2618–2626.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10–17.
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke. Statistics-2005. Update. Dallas, Texas: American Heart Association 2004:63.
- Willenheimer R, Dahlöf B, Rydberg E, et al. AT1-receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. *Eur Heart J* 1999;20:997–1008.
- Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117:234–242.
- Billaz J, Brunner HR, Gavras I, et al. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:966–972.
- Rockman HA, Juneau C, Chatterjee K, et al. Long-term predictors of sudden and low output death in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;64:1344–1348.
- Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, et al. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997;10:1–8.
- Beierwaltes WH. Renin synthesis and secretion. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2003:14–17.
- Pickkers P, Hughes AD, Russel FGM, et al. Thiazide-induced vasodilatation in humans is mediated by potassium channel activation. *Hypertension* 1998;32:1071–1076.
- Zakhari S. Mechanism of activation of calcium antagonists on myocardial and smooth muscle membranes. *Drugs Exp Clin Res* 1986;12:817–829.
- Hjemdahl P, Wallén NH. Calcium antagonists treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl. A):A36–A50.
- Ram CVS, Fennes A. Direct vasodilators. In: Inzzo Jr JL, Black HR, eds. *Hypertension primer: The Essentials of High Blood Pressure*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins;2003:437–439.
- Azizi M, Ménard J, Bissery A, et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren, and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3126–3133.
- McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, et al, and the CHARM Investigators and Committees. 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;362:767–771.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al, for the CALM study group. 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;321:1440–1444.
25. 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;361:117–124.
26. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1839–1906.
27. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-Based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:698–705.
28. Maibaum J, Feldman DL. Renin inhibitors as novel treatments for cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Patents* 2003;13:589–603.
29. Wood JM, Schnell CR, Cumin F, et al. Aliskiren, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2005;23:417–426.
30. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, reverses angiotensin II-induced renal and cardiac damage in dTGR in a regression study design (abstract). *Hypertension* 2004;44:526–527.
31. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, et al. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* 2002;39:e1–e8.
32. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, et al. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003;42:1137–1143.
33. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability similar to an AT1-receptor blocker in hypertensive patients (abstract). *Am J Hypertens* 2004;17(Suppl. 2):108A. Abstract P-204.
34. Hollenberg NK. The promise of renin inhibition. A CME symposium: New approaches to antihypertensive therapy: blocking renin activity to optimize RAS Inhibition. Twentieth Annual Scientific Meeting, ASH. May 16, 2005, San Francisco, California, USA. Abstract-P12.