



Daniel Płaczekiewicz

# Sartany czy inhibitory konwertazy angiotensyny? Wybieram sartany

*Daniel Płaczekiewicz*

**Adres**

Oddział Kardiologii,  
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki  
im. Papieża Jana Pawła II, Zamość

**Adres do korespondencji:**

dr hab. n. med. Andrzej Kleinrok  
Oddział Kardiologii,  
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki  
im. Papieża Jana Pawła II  
ul. Aleje Jana Pawła II 10; 22-400 Zamość  
e-mail: kardiol@szpital.zamosc.tpnet.pl

## Wprowadzenie

Odkrycie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) miało niezwykle istotne znaczenie dla dzisiejszego rozumienia patogenezy chorób układu krążenia, w szczególności nadciśnienia tętniczego (NT) i przewlekłej niewydolności serca (NS). Obecnie trudno już sobie nawet wyobrazić leczenie tych chorób bez stosowania leków modyfikujących działanie układu RAA. Początkowo sprawa wydawała się stosunkowo prosta, gdyż wybór – od zsyntetyzowania w 1975 roku kaptoprilu [1] – sprowadzał się jedynie do inhibitorów konwertazy angiotensyny I (ACE). Przez około 20 lat inhibitory ACE nie miały konkurencji i stopniowo umacniały swoją pozycję, wykazując się w kolejnych badaniach klinicznych nie tylko skutecznością w leczeniu hipotensyjnym, ale również wieloma dodatkowymi, korzystnymi działaniami z niezależnym od obniżenia ciśnienia zmniejszaniem śmiertelności i chorobowości na czele.

Stosowanie inhibitorów ACE nie zapewniało pełnej blokady układu RAA, stąd ogromne zainteresowanie towarzyszące poszukiwaniom alternatywnych sposobów ingerencji w szlak przemiany angiotensynogenu w angiotensynę II. Poszukiwania te zakończyły się sukcesem, gdy w 1995 roku w Stanach Zjednoczonych zarejestrowany został losartan – pierwszy przedstawiciel nowej grupy leków, antagonistów receptora AT-1 dla angiotensyny II (sartany, ARB). Początkowo wydawało się, że zablokowanie receptorów angiotensynowych pozwoli na całkowite, a przynajmniej skuteczniejsze niż w przypadku inhibitorów ACE zniesienie skutków pobudzenia układu RAA. Oczekiwano więc nie tylko większej skuteczności, ale także dalszej poprawy rokowania chorych. Wydawało się prawdopodobne, że sartany zastąpią inhibitory ACE, przynajmniej w części wskazań. Tak się jednak nie stało. Publikowane wyniki kolejnych badań wskazywały najczęściej na porównywalną skuteczność i korzyści ze stosowania obydwu grup leków. Co więcej, wykazano, że w przypadku zastosowania ARB również nie dochodzi do pełnej blokady układu RAA. Mimo upływu kilkunastu lat pozycja sartanów nadal nie jest w pełni ugruntowana. Czy więc podstawowym wskazaniem dla ARB powinna pozostać tylko nietolerancja inhibitorów ACE, czy też w pewnych sytuacjach sartany, dzięki swojej przewadze, powinny być jednak lekami preferowanymi? Ja wybieram sartany...

## ... w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Większość korzyści odnoszonych przez chorych leczonych lekami hipotensyjnymi wynika tylko z obniżenia ciśnienia. Wybierając lek kierując się więc przede wszystkim jego skutecznością, a skuteczność ARB w leczeniu NT jest bezdyskusyjna, bo potwierdzona wynikami licznych badań (tab. 1). Leki te zasłużenie zaliczane są w obowiązujących wytycznych [2] do grupy stanowiącej podstawę współczesnej farmakoterapii NT. Swoją pozycję dzielą obecnie z inhibitorami ACE, antagonistami kanałów wapniowych (CCB), beta-adrenolitykami oraz diuretykami tiazydowymi. Tak jak pozostałe leki, mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

Dyskusja na temat zasad wyboru leku pierwszego rzutu u osób z rozpoznaniem NT trwała latami. Oczywiście ożywiała się podczas rejestracji kolejnych preparatów oraz ogłaszania wyników kolejnych badań klinicznych. Zapewne ze szczególną uwagą obserwowana była przez lekarzy opieki podstawowej, słusznie oczekujących od specjalistów zaleceń związanych i możliwie jednoznacznych, nawet jeśli wiązałyby się to z pewnymi uproszczeniami. Kolejne wytyczne europejskie skupiały się jednak jedynie na wyodrębnieniu całej grupy tak zwanych leków podstawowych, pozostawiając konsekwentnie ostateczny wybór – w ramach wyznaczonych granic – indywidualnej decyzji lekarza rozpoczynającego farmakoterapię NT. W praktyce o wyborze preparatu decyduje dziś najczęściej

**TABELA 1** Sartany w głównych badaniach klinicznych

Badanie	Opis badania	Wnioski
LIFE [6,7]	Losartan 50 mg vs atenolol 50 mg n=9113 NT + LVH	Mniejsza częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu lub MI niezakończonych zgonem (oceniane łącznie), mniejsza częstość udarów mózgu niezakończonych zgonem, 25% mniej nowych przypadków cukrzycy, większa redukcja cech LVH w zapisie EKG UWAGA: nieistotnie statystycznie więcej zawałów mięśnia sercowego
VALUE [8,9]	Walsartan 80-160 mg vs amlodipina 5-10 mg n=15245 NT + wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	Leki porównywalne, skuteczniejsze obniżenie ciśnienia w grupie amlodipiny Mniejsza częstość nowych przypadków cukrzycy i napadów migotania przedsionków, większe ryzyko MI
SCOPE [10]	Kandesartan 8-16 mg vs placebo n=4964 NT 1 i 2 stopień, podeszły wiek (70-89 lat)	Mniejsza częstość udarów mózgu niezakończonych zgonem, bez różnic we wpływie na funkcje poznawcze
MOSES [11]	Eprosartan 600 mg vs nitrendipina 10 mg n=1352 NT + przeżyty epizod naczyniowo-mózgowy	Mniejsza częstość naczyniopochodnych zdarzeń mózgowych i zdarzeń sercowo-naczyniowych (ocenianych osobno i łącznie ze śmiertelnością całkowitą)
TROPHY [12]	Kandesartan 16 mg vs placebo n=772 Ciśnienie wysokie prawidłowe	Mniej przypadków rozpozanego NT, także po 2 latach od odstawienia kandesartanu
OPTIMAAL [13]	Losartan 50 mg vs kaptopril 3 × 50 mg n=5477 Pozawałowa NS lub dysfunkcja LK	Większa częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (leczenie rozpoczęte w ostrej [do 10 dni] fazie zawału mięśnia sercowego powikłanego niewydolnością serca), lepsza tolerancja
VALIANT [14]	Walsartan 2 × 160 mg vs kaptopril 3 × 50 mg* vs walsartan 2 × 80 mg + kaptopril 3 × 50 mg n=14703 Pozawałowa NS lub dysfunkcja LK	Brak różnic w śmiertelności, brak dodatkowych korzyści z leczenia skojarzonego (leczenie rozpoczęte w ostrej [do 10 dni] fazie MI powikłanego NS) UWAGA: wykazano równoważność walsartanu i kaptoprilu, 39% chorych otrzymywało walsartan przed randomizacją, średnio przez 5 dni po zawale, nie oceniano ACEI
ELITE I [15]	Losartan 1 × 50 mg vs kaptopril 3 × 50 mg* n=722 NS u osób powyżej 65 r.ż.	Losartan bezpieczny w odniesieniu do działań niepożądanych ze strony nerek i dobrze tolerowany
ELITE II [16]	Losartan 50 mg vs kaptopril 3 × 50 mg* n=3152 NS	Nieistotnie większa śmiertelność w grupie losartanu, lepsza tolerancja
Val-HeFT [17,18]	Walsartan 2 × 160 mg vs placebo n=5010 NS	Rzadsze występowanie złożonego punktu końcowego ze względu na mniejszą liczbę hospitalizacji z powodu NS, bez różnic w śmiertelności całkowitej (istotnie mniejsza tylko w 7% w podgrupie bez ACEI)
RESOLVD [19]	Kandesartan 16 mg vs enalapril 20 mg vs kandesartan 8 mg + enalapril 20 mg n=768 Objawowa NS	Brak różnic w odniesieniu do głównych punktów końcowych (jakość życia, tolerancja leczenia, czynność komór, tolerancja wysiłku); zaznaczona przewaga leczenia skojarzonego
CHARM [20-25]	Kandesartan 32 mg vs placebo n=7599 Grupy: EF 40% + ACEI, EF 40% bez ACEI (nietolerancja), Objawowa NS + LVEF>40%, Analiza łączna	Mniejsza częstość zgonów sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu NS (ocenianych łącznie), rezultaty szczególnie widoczne w pierwszym roku Większa częstość MI w grupie bez ACEI (w analizie łącznej połączone bardzo odmienne populacje)

**TABELA 1** (ciąg dalszy) Sartany w głównych badaniach klinicznych

Badanie	Opis badania	Wnioski
RENAAL [26]	Losartan 50-100 mg vs placebo n=1513 Cukrzyca typu 2 + nefropatia (większość + NS)	Zwolnienie progresji niewydolności nerek, brak korzystnego wpływu na ryzyko zgonu i ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych
IDNT [27-30]	Irbesartan 300 mg vs amlodipina 10 mg vs placebo n=1715 Cukrzyca typu 2 + NT + nefropatia	Zwolnienie progresji niewydolności nerek, brak korzystnego wpływu na ryzyko zgonu i ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych
MARVAL [31]	Walsartan 80 mg vs amlodipina 5 mg n=332 Cukrzyca typu 2 + mikroalbuminuria	Większa redukcja mikroalbuminurii
DETAIL [32]	Telmisartan 80 mg vs enalapril 20 mg n=272 Cukrzyca typu 2 + NS + wczesna nefropatia	Porównywalne zwolnienie progresji nefropatii (telmisartan nie gorszy w analizie non-inferior)
TRENDY [33]	Telmisartan 40-80 mg vs ramipril 5-10 mg n=100 Cukrzyca typu 2 + albuminuria	Redukcja albuminurii (istotność statystyczna tylko w grupie telmisartanu)
IRMA 2 [34]	Irbesartan 150-300 mg vs placebo n=611 Cukrzyca typu 2 + NT + mikroalbuminuria	Mniej przypadków rozpoznanej nefropatii cukrzycowej
COOPERATE [35]	Losartan 100 mg vs trandolapril 3 mg vs losartan 100 mg + trandolapril 3 mg n=263 Nefropatia inna niż cukrzycowa	Leczenie skojarzone skuteczniejsze (2-krotny wzrost stężenia kreatyniny, schyłkowa niewydolność nerek)
ONTARGET [5]	Telmisartan 80 mg vs ramipril 5-10 mg vs telmisartan 80 mg + ramipril 5-10 mg n=25620 Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa lub cukrzyca z powikłaniami narządowymi	Telmisartan nie gorszy w analizie non-inferior, lepiej tolerowany; porównywalna częstość zgonów sercowo-naczyniowych MI, udarów mózgu, hospitalizacji z powodu NS Częściej obserwowano hipotonię w grupie telmisartanu niż ramiprilu Częściej obserwowano hipotonię i niewydolność nerek w grupie leczenia skojarzonego niż w grupie ramiprilu, przy braku korzyści

\*Okres leczenia kaptopilem krótszy niż w badaniu referencyjnym – możliwe niepełne ujawnienie korzyści ze stosowania ACEI (w badaniu SAVE – porównując kaptopril z placebo – istotność statystyczną osiągnięto po 3,5 roku obserwacji)  
NT – nadciśnienie tętnicze, LVH – przerost lewej komory, NS – niewydolność serca, LK – lewa komora, EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MI – zawał mięśnia sercowego.

własne doświadczenie, a także dostęp do najnowszych informacji medycznych (niestety bywa, że przypadkowy lub wyrwykowy, a przy tym nierzadko moderowany przez przedstawicieli koncernów farmaceutycznych). Do konsensusu nie doszło, a wobec ograniczenia wskazań do monoterapii, od której rozpoczyna się dziś leczenie jedynie chorych z łagodnym NT i najwyżej umiarkowanie zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (a i w ich przypadku preferuje się wczesne dołączanie kolejnego leku w niskiej dawce niż dążenie do osiągania dawek maksymalnych pojedynczego preparatu), problem znacznie stracił na znaczeniu. Dodatkowo o wyborze leku decyduje, a przynajmniej należy je uwzględnić podejmując decyzję, coraz więcej czynników i okoliczności towarzyszących NT (tab. 2), których wartość została już zwykle potwierdzona w obiektywnych badaniach, a w konsekwencji wprowadzone zostały bezpośrednio do obowiązujących wytycznych [2]. Na kontynuowanie sporu pozostaje więc coraz mniej miejsca. Tak naprawdę istotne wątpliwości wiążą się już tylko z wyborem pomiędzy inhibitorem ACE a ARB. Wątpliwości te wynikają przede wszystkim z faktu ingerowania obu grup w ten sam mechanizm patofizjologiczny (choć na różnym poziomie), a także z tych samych w większości przypadków wskazań (tab. 3) oraz faktu, że ich łączenie w leczeniu skojarzo-

nym nie należy, poza szczególnymi okolicznościami, do rozwiązań preferowanych, co wręcz wymusza na lekarzu dokonanie wyboru.

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą przewlekłą, o wieloletnim i zwykle bezobjawowym przebiegu. Stąd postulat, by podczas leczenia zwracać szczególną uwagę na działania niepożądane, gdyż to one są najważniejszą przyczyną nieprzestrzegania zaleceń przez pacjentów. Także wtedy, gdy ich nasilenie wydaje się niewielkie. Niestety, znaczenie dobrej tolerancji leków i jej wpływu na właściwą współpracę z chorym bywa przez lekarzy wciąż niedoceniane. Ja wybieram sartany, bo uważam, że z leków równorzędnych powinienem wybrać ten, z którym wiąże największą nadzieję na przestrzeganie przez pacjenta zaleceń. Wybieram sartany, bo to w ich przypadku odsetek pacjentów kontynuujących terapię jest najwyższy, w porównaniu do innych leków hipotensyjnych, także inhibitorów ACE [3]. Nie przekonują mnie przy tym argumenty, że w razie działań niepożądanych mogę zawsze podczas kolejnej wizyty lek zmienić. Bywa to jeszcze stosunkowo proste dla lekarzy rodzinnych, ze względu na łatwość dostępu pacjenta do lekarza i możliwość umówienia się na kolejne spotkanie z dnia na dzień. Znacznie trudniejsze do zrealizowania jest to w poradni specjalistycznej lub czasami wręcz niemożliwe, wobec często kil-

**TABELA 2** Wpływ towarzyszących nadciśnieniu dodatkowych rozpoznań klinicznych na wybór leku hipotensyjnego [2]

Powikłania narządowe	
Przerost lewej komory	ACEI, CCB, ARB
Bezobjawowa miażdżycy	CCB, ACEI,
Mikroalbuminuria	ACEI, ARB
Graniczne uszkodzenie nerek	ACEI, ARB
Zdarzenia kliniczne	
Przebyty udar mózgu	Każdy
Przebyty zawał mięśnia sercowego	BB, ACEI, ARB
Dławica piersiowa	BB, CCB
Niewydolność serca	Diuretyk, BB, ACEI, ARB
Napadowe migotanie przedsionków	ARB, ACEI
Utrwalone migotanie przedsionków	BB, CCB niedihydropirydynowe
Schyłkowa niewydolność nerek z białkomoczem	ACEI, ARB, diuretyk pętlowy
Objawowa miażdżycy tętnic obwodowych	CCB
Stany kliniczne	
Izolowane nadciśnienie skurczowe	Diuretyk, CCB
Zespół metaboliczny	ACEI, ARB, CCB
Cukrzyca	ACEI, ARB
Ciąża	CCB, metyldopa, BB
Osoby rasy czarnej	Diuretyk, CCB

ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, CCB – antagonistą kanałów wapniowych, ARB – antagonistą receptorów dla angiotensyny II, BB – beta-adrenolityk.

**TABELA 3** Szczególne wskazania do wyboru inhibitorów ACE i ARB w leczeniu NT

ARB	Inhibitory ACE
Niewydolność serca	Niewydolność serca Dysfunkcja lewej komory
Przebyty zawał mięśnia sercowego	Przebyty zawał mięśnia sercowego
Nefropatia cukrzycowa	Nefropatia cukrzycowa Nefropatia inna niż cukrzycowa
Białkomocz lub mikroalbuminuria	Białkomocz lub mikroalbuminuria
Przerost lewej komory	Przerost lewej komory
Migotanie przedsionków	Migotanie przedsionków
Zespół metaboliczny	Zespół metaboliczny
Kaszel po ACEI	Zwężenie tętnicy szyjnej wspólnej

ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – antagonistą receptorów dla angiotensyny II, NT – nadciśnienie tętnicze.

kumiesięcznych odstępów pomiędzy wizytami. W jednym i drugim przypadku trzeba jednak pamiętać, że każda zmiana stosowanego leku, czy spowodowana jego niezadowalającą skutecznością, czy też złą tolerancją, może w jakimś stopniu podważyć zaufanie pacjenta do lekarza. To dodatkowo uzasadnia rozpoczynanie terapii od leku o częstości występowania działań niepożądanych porównywalnej z placebo [4].

### ... i u osób z grupy najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego

Zakończone w 2008 roku badanie ONTARGET [5] wykazało równoważność stosowania telmisartanu i ramiprilu w grupie chorych po 55 roku życia, obarczonych wyso-

kim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale bez NS. Są to przede wszystkim osoby z rozpoznąną chorobą sercowo-naczyniową lub z cukrzycą i jednocześnie z powikłaniami narządowymi. Choć oba leki wykazują porównywalną skuteczność w zmniejszeniu częstości zgonów, zawałów mięśnia sercowego i udarów mózgu w tej grupie, to za stosowaniem telmisartanu przemawia jego lepsza tolerancja, a w szczególności istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. W przypadku chorych potencjalnie znacznie gorzej współpracujących korzyści płynące z zastosowania leku lepiej tolerowanego mogą być większe, pomimo wciąż znacznie wyższej ceny. Wydaje się jednak, że ze względów ekonomicznych jeszcze przez jakiś czas sartany nie staną się w tym wskazaniu powszechnie uznaną alternatywą dla inhibitorów ACE. Można się tylko cieszyć, że dla licznej przeciw grupy cho-

rych, u których występuje kaszel po zastosowaniu inhibitorów ACE, szansa na istotną poprawę rokowania nie musi się już wiązać z pogorszeniem jakości życia.

## Piśmiennictwo:

1. Cushman DW, Ondetti MA: History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension* 1991, 17: 589-592.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007, 28: 1462-1536.
3. Oparil S, Silfani TN, Walker JF: Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. *Am J Hypertens* 2005, 18: 287-294.
4. Mancia G, Seravalle G, Grassi G: Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens* 2003, 16: 1066-1073.
5. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.: for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008, 358: 1547-1559.
6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.: 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.
7. Dahlöf B, Devereux R, de Faire U, et al.: Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. *Am J Hypertens* 1997, 10: 705-713.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber MA: Outcomes in hypertensive patients in high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet* 2004, 363: 2022-2031.
9. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE: Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004, 363: 2047-2051.
10. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al.: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003, 21: 875-886.
11. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al.: Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal result of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005, 36: 1218-1226.
12. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al.: Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006, 354: 1685-1697.
13. Dickstein K, Kjekshus J: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002, 360: 752-760.
14. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al.: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003, 349: 1893-1906.
15. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al.: Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997, 349: 747-752.
16. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al.: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000, 355: 1582-1587.
17. Mazayev VP, Fomina IG, Kazakov EN, et al.: Valsartan in heart failure patients previously untreated with ACE inhibitor. *Int J Cardiol* 1998, 65: 239-246.
18. Cohn JN, Tognoni GA: Randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001, 345: 1667-1675.
19. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D: 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: 1056-1064.
20. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al.: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003, 362: 759-766.
21. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, et al.: Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. Charm-Programme Investigators. *J Card Fail* 1999, 5: 276-282.
22. 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: 767-771.
23. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al.: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003, 362: 772-776.
24. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al.: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003, 362: 777-781.
25. White HD: Candesartan and heart failure: the allure of CHARM. *Lancet* 2003, 362: 754-755.
26. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2001, 345: 861-869.
27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Rodby RA: A clinical trial in type 2 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001, 38: S191-S194.
28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.: 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.
29. Lewis EJ: The role of angiotensin II receptor blockers in preventing the progression of renal disease in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2002, 15: 123S-128S.
30. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, et al.: The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15: 487-497.
31. Viberti G, Wheeldon NM: Microalbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002, 106: 672-678.
32. Rippin J, Bain SC, Barnett AH: Rationale and design of Diabetics Exposed To Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *J Diabetes Complications* 2002, 16: 195-200.
33. Schmieder RE, Delles C, Mimran A, et al.: Effects of telmisartan versus ramipril on endothelial function of the renal vasculature in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2005, 23, suppl. 2: S147.
34. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345: 870-878.
35. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al.: Combination treatment of angiotensin-II receptor and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2000