

Le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peut être réalisé par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone et/ou, plus récemment, un inhibiteur direct de la rénine, comme l'aliskiren. Diverses études ont montré l'intérêt de recourir à une double, voire même triple, inhibition du SRAA pour bénéficier des meilleurs effets de protection cardiorénale, dans la décompensation cardiaque réfractaire ou dans la néphropathie macroprotéïnurique. Par contre, une double inhibition par ramipril plus telmisartan n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire pour protéger le patient à risque cardiovasculaire et s'est révélée moins bien tolérée que le ramipril seul dans l'étude ONTARGET.

introduction

Le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), au niveau systémique et tissulaire local, joue un rôle protecteur dans diverses pathologies cardiaques ou rénales.^{1,2} L'inhibition du SRAA occupe désormais une place privilégiée dans le traitement de l'hypertension artérielle,³ de la décompensation cardiaque,⁴ de la protection postinfarctus^{2,5} et de la néphropathie avec microalbuminurie ou protéïnurie, notamment la néphropathie diabétique.⁶ Chez le patient avec insuffisance rénale et protéïnurie, d'origine diabétique ou non, le blocage du SRAA améliore non seulement la problématique rénale, mais aussi le pronostic cardiovasculaire, comme démontré dans une méta-analyse récente regroupant 25 essais et plus de 45 000 patients.⁷ Le blocage du SRAA exerce également des effets métaboliques favorables susceptibles de prévenir l'apparition d'un diabète de type 2 chez des sujets à risque, hypertendus, décompensés cardiaques ou coronariens.⁸ La présence d'un diabète sucré représente une condition clinique qui oriente volontiers le choix thérapeutique vers un bloqueur du SRAA de façon à tirer profit de ses effets bénéfiques à la fois vasculaires, cellulaires et métaboliques.⁹ Cependant, chez la majorité des patients, le risque cardiorénal résiduel reste élevé. Dès lors se pose la question clinique importante de savoir s'il est possible d'obtenir une protection plus efficace des organes cibles par une optimisation du blocage du SRAA.¹⁰⁻¹²

Il existe plusieurs possibilités pharmacologiques pour bloquer le SRAA (figure 1). Les bêtabloquants inhibent la sécrétion de rénine, mais de façon insuffisante pour être considérés comme de vrais antagonistes du SRAA.¹³ Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone (spironolactone ou aldactone, éplérénone) ne peuvent pas non plus être considérés comme des inhibiteurs du SRAA à part entière. En effet, ils ne bloquent que les effets minéralocorticoïdes de l'aldostérone, mais n'interfèrent en rien avec les effets vasoconstricteurs et cellulaires de l'angiotensine II (AII).^{14,15} Tout au plus peuvent-ils être considérés comme un traitement d'appoint, parfois non négligeable cependant, surtout au vu de leur capacité à réduire les effets profibrotiques de l'aldostérone, au niveau cardiaque et rénal.^{14,15} Les effets de l'AII peuvent être bloqués par un inhibiteur de conversion de l'angiotensine (IEC),¹⁶ par un antagoniste des récepteurs AT₁ (ARA)^{16,17} et/ou, dernière possibilité, par un inhibiteur direct de la rénine comme l'aliskiren.^{18,19} Ces différents médicaments peuvent être utilisés en monothérapie, si possible à la dose maximale tolérée.¹² Une alternative est de recourir à un double blocage, combinant un IEC et un ARA²⁰⁻²³ ou encore un IEC ou un ARA et un inhibiteur direct de la rénine comme l'aliskiren.^{18,19,24} On peut même envisager un triple blocage combinant un IEC,

un ARA et un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone,¹⁵ voire éventuellement plus tard un IEC, un ARA et un inhibiteur direct de la rénine.^{19,22}

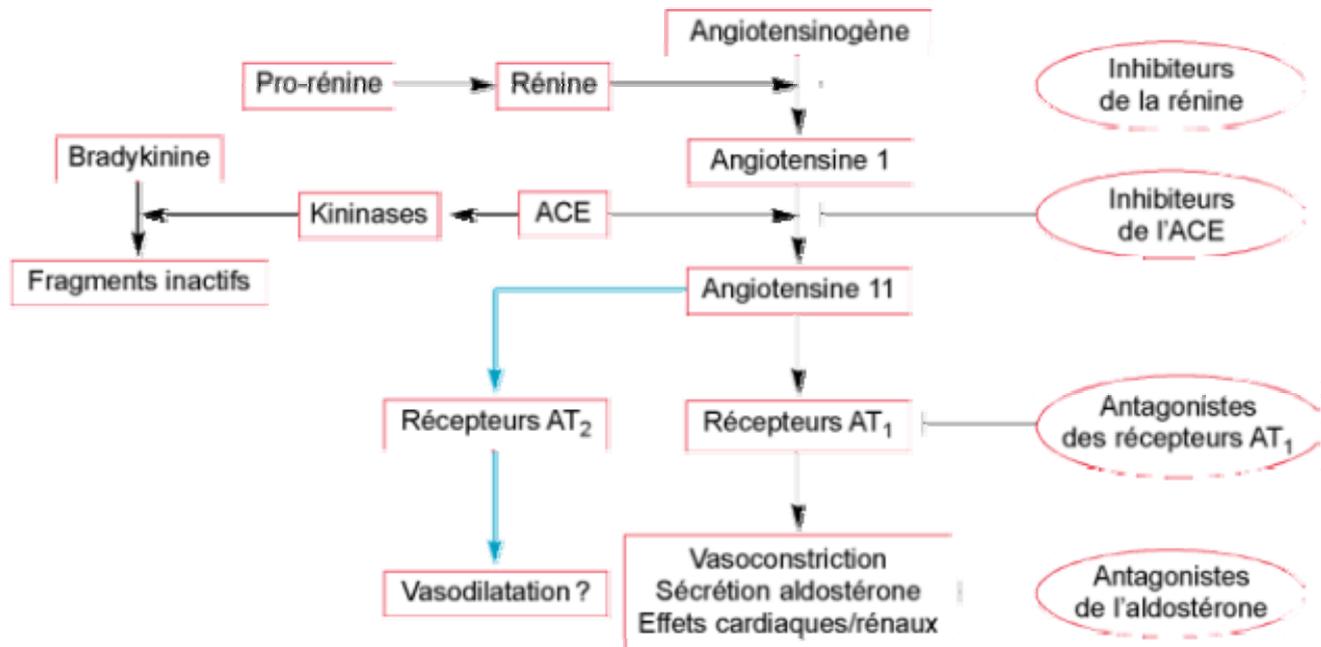


Figure 1. Illustration du système rénine-angiotensine-aldostérone et des sites d'action des différentes approches pharmacologiques pour bloquer le système

Le but de ce travail est de décrire brièvement les modalités d'un blocage optimal du SRAA en recourant à une double ou une triple inhibition du système. Nous donnerons quelques exemples d'essais cliniques dans les principales indications susmentionnées et nous insisterons sur le rapport efficacité/sécurité, notamment au vu des résultats de la grande étude ONTARGET publiée récemment.²⁵

efficacité/sécurité d'un double blocage du SRAA

IEC + ARA

Lors de la commercialisation des ARA, ces médicaments ont été proposés comme alternative aux IEC (notamment pour réduire les manifestations indésirables de type toux et angio-œdème) et non en add-on therapy. Pourtant, les IEC ne permettent pas de bloquer complètement la production d'AII qui peut résulter aussi de l'action d'autres enzymes non inhibées par ce type de médicaments et dont l'activité pourrait même être accrue pour compenser le blocage de l'angiotensine convertase. De plus, en raison même de leurs mécanismes d'action spécifiques, les IEC et les ARA exercent des effets moléculaires communs (notamment la diminution des effets de l'AII sur son récepteur AT₁) mais aussi des effets différents selon la classe envisagée (tableau 1).²¹ Ainsi, il est bien connu que les IEC augmentent les taux de bradykinine alors que les ARA ne le font pas. Par ailleurs, les IEC, suite à la réduction des taux circulants de l'AII, diminuent l'action non seulement sur les récepteurs AT₁ mais aussi AT₂, alors que les ARA augmentent plutôt les effets de l'hormone sur ces récepteurs AT₂. En effet, dans ces conditions, l'AII, dont la production n'est pas bloquée par les ARA, ne peut plus se fixer (ou se fixe moins) sur les récepteurs AT₁ bloqués par les ARA. Même si les effets physiologiques de ces récepteurs AT₂ restent imparfaitement connus, ils semblent capables d'induire une vasodilatation (via une production de monoxyde d'azote), d'exercer des effets antiprolifératifs et apoptotiques dans les cellules musculaires lisses vasculaires et d'inhiber le remodelage du cœur.^{10,26,27} La coadministration d'un IEC et

d'un ARA peut donc déboucher sur des actions complémentaires qui pourraient être bénéfiques.²²

Tableau 1. Comparaison des mécanismes d'action impliqués lors des différents traitements

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA : antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine ; Aliskiren : inhibiteur direct de la rénine

Effets	IEC	ARA	Aliskiren	IEC + ARA	IEC + aliskiren
Activité rénine plasmatique	↑	↑	↓↓	↑↑	↓
Taux d'angiotensine II	↓↓	↑	↓	↓	↓↓
Taux de bradykinine	↑	=	=	↑	↑
Effets sur les récepteurs AT ₁	↓	↓↓	↓	↓↓↓	↓↓
Effets sur les récepteurs AT ₂	↓	↑↑	↓	↓	↓↓

Chez le sujet hypertendu, la prescription combinée d'un IEC et d'un ARA conduit à une baisse d'environ 4 mmHg de la pression artérielle par rapport à une monothérapie, comme démontré dans une revue systématique des études publiées.²⁰ Cependant, dans la majorité des cas, ces essais cliniques ont eu recours à des doses sous-maximales des IEC ou encore à un IEC de courte durée d'action. Dans les études où ces pièges sont évités, il faut bien reconnaître que l'effet supplémentaire de la bithérapie sur la pression artérielle devient pour le moins ténu. L'association d'un ARA à un IEC a prouvé son efficacité supérieure dans deux indications particulières :¹⁰ la néphropathie macroprotéïnurique⁶ et l'insuffisance cardiaque réfractaire.²¹ Par contre, chez le sujet à haut risque cardiovasculaire, mais indemne de ces deux complications, les résultats de l'étude ONTARGET se sont révélés décevants de ce point de vue.²⁵

Néphropathie protéïnurique

Dans le domaine de la néphropathie protéïnurique, des études pilotes, réalisées il y a quelques années, avaient montré que la combinaison d'un IEC et d'un ARA permettait de mieux contrôler la pression artérielle et de réduire davantage la microalbuminurie qu'une monothérapie avec l'une ou l'autre molécule.^{6,24} Dans ce type d'étude comparative, il est important que la molécule utilisée en monothérapie soit administrée à la dose maximale tolérée.²⁴ Depuis lors, plusieurs études ont confirmé le bien-fondé d'un double blocage chez les patients restant protéïnuriques sous monothérapie, notamment chez le patient diabétique.^{6,24} Réduire la protéïnurie à un niveau aussi bas que possible est devenu un objectif en néphrologie compte tenu des effets délétères de cette protéïnurie sur la fonction néphronique. Dans l'étude IMPROVE, la combinaison fixe ramipril-irbésartan chez des patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire a entraîné une réduction plus marquée de la microalbuminurie par comparaison à une monothérapie par l'IEC ou l'ARA, mais significative uniquement chez les patients avec une microalbuminurie égale ou supérieure à 200 µg/min.²⁸ Dans l'étude COOPERATE, évaluant des patients non diabétiques avec une insuffisance rénale légère à modérée, la combinaison trandolapril-losartan s'est révélée plus efficace que l'une ou l'autre monothérapie pour réduire la protéïnurie et pour diminuer l'incidence de doublement de la créatininémie ou de progression vers l'insuffisance rénale terminale.²⁹ Il reste à démontrer que ce double blocage par une association IEC-ARA permet de ralentir l'évolution vers une insuffisance rénale terminale dans la population diabétique ou mieux encore de réduire la mortalité tributaire des événements cardiovasculaires.⁹

Insuffisance cardiaque réfractaire

Dans le domaine de l'insuffisance cardiaque, l'étude CHARM-Added a montré que l'ajout de candésartan à un traitement par IEC permet d'améliorer le pronostic des patients décompensés cardiaques réfractaires à un traitement classique incluant un IEC.³⁰ Cette étude a montré, lors d'un suivi médian de 41 mois, que l'addition de candésartan 32 mg/jour entraînait une réduction de 15% ($p = 0,01$) de la mortalité toutes causes confondues, le critère d'évaluation primaire, par rapport au placebo. De plus, les décès d'origine cardiovasculaire et les admissions à l'hôpital pour décompensation cardiaque sont survenus de façon significativement moins fréquente dans le groupe IEC-candésartan que dans le groupe IEC-placebo.

Dans l'étude VAL-HEFT, l'addition de valsartan (jusqu'à 2 x 160 mg/jour) à un traitement préalable par IEC a entraîné une réduction significative du critère d'évaluation primaire combinant la mortalité et diverses morbidités (dont les hospitalisations pour décompensation cardiaque) (-18% par rapport au placebo, $p = 0,002$) mais sans réduire la mortalité de façon significative ; l'effet protecteur a surtout été marqué chez les patients recevant une dose suboptimale de l'IEC.³¹ Dans l'étude VALIANT, la combinaison captopril-valsartan chez des patients décompensés cardiaques après un infarctus du myocarde a significativement réduit l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport au groupe captopril seul (analyse posthoc : -11%; $p = 0,005$) ; par contre, la mortalité cardiovasculaire (critère d'évaluation primaire) n'a pas été significativement réduite (-2% par rapport au captopril seul ; non significatif), peut-être en raison d'un sous-dosage relatif du valsartan.³²

Risque cardiovasculaire élevé

Il restait à démontrer que la combinaison d'un IEC et d'un sartan offrait un avantage chez des patients à haut risque cardiovasculaire, mais sans insuffisance cardiaque ni néphropathie diabétique. Cette question a été testée dans l'essai thérapeutique ONTARGET publié récemment.²⁵ Il s'agit de la plus grande étude jamais réalisée visant à comparer les effets d'une combinaison d'un IEC (ramipril 10 mg/ jour) et d'un ARA (telmisartan 80 mg/jour) à une monothérapie par l'une ou l'autre de ces molécules ou à un placebo. En effet, ONTARGET a inclus plus de 25 000 patients à haut risque en raison d'antécédents cardiovasculaires ou de la présence d'un diabète avec un autre facteur de risque, mais sans insuffisance cardiaque et sans nécessairement de néphropathie diabétique (seulement 13% de patients avec microalbuminurie). De façon résumée, cette étude a montré une protection équivalente du telmisartan par comparaison au ramipril vis-à-vis de la survenue du critère composite primaire (combinaison des décès d'origine cardiovasculaire, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque), avec une meilleure tolérance pour l'ARA. Par ailleurs, l'addition de telmisartan au ramipril, utilisé à la dose maximale de 10 mg par jour, n'a pas apporté un bénéfice supplémentaire par rapport à la monothérapie ; la combinaison IEC-ARA s'est révélée, au contraire, un peu moins bien tolérée, avec davantage d'hypotension, de syncope et de dysfonction rénale.²⁵

IEC (ou ARA) + antagoniste des récepteurs de l'aldostérone

Une autre alternative pour optimiser le blocage du SRAA pourrait être d'associer un IEC (ou un ARA) et un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone.^{15,33} En effet, l'étude RALES³⁴ a montré que l'addition de 25 mg de spironolactone à un traitement de base comprenant un IEC était capable de réduire de 30% ($p < 0,001$) le taux de décès de patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère ; la diminution résultait conjointement d'un moindre risque de progression de la décompensation cardiaque et de mort subite. L'étude EPHEsus³⁵ a montré des résultats assez comparables avec l'éplérénone (25 puis 50 mg/jour), un autre antagoniste des récepteurs de l'aldostérone,³⁶ chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus aigu du myocarde. Dans cette étude, l'addition d'éplérénone a été associée à

une réduction de 23% du taux de réhospitalisation pour décompensation cardiaque et à une baisse de la mortalité totale (-15%) et de la mortalité cardiovasculaire (-13%). La diminution de la mortalité totale était la meilleure lorsque l'éplérénone était utilisée en association avec un IEC ou un ARA. Il convient cependant d'être vigilant et de surveiller étroitement la kaliémie avec cette association.¹⁵ Il n'y a pas de grande étude prospective comparant directement l'efficacité (et la sécurité) de la combinaison IEC-ARA et IEC-spirolactone chez les patients décompensés cardiaques. Par ailleurs, l'intérêt de l'addition d'un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone chez le sujet coronarien sans décompensation cardiaque reste à démontrer, même s'il existe divers arguments expérimentaux et cliniques qui pourraient plaider pour le recours à ce type d'association dans cette indication.³⁷

IEC (ou ARA) + aliskiren

L'inhibition du SRAA par un IEC et/ou un ARA aboutit à une sécrétion compensatoire de rénine avec augmentation de l'activité rénine plasmatique (tableau 1). Dans ces conditions, il paraît logique d'administrer conjointement un inhibiteur direct de la rénine pour empêcher ce mécanisme de compensation et renforcer l'effet escompté de blocage du SRAA.^{27,38,39} Des données sont déjà disponibles en termes de réduction de la pression artérielle chez des patients hypertendus¹⁸ ou de diminution de la microalbuminurie chez des patients avec néphropathie diabétique.⁴⁰ Il reste à démontrer que ce double blocage est capable de diminuer les événements cardiovasculaires, y compris la mortalité, des patients hypertendus par rapport à une monothérapie ou à d'autres associations couramment utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle, ou encore des patients avec un diabète de type 2.¹⁹ De même, l'intérêt éventuel de ce double blocage, incluant l'aliskiren, chez les patients avec insuffisance cardiaque doit encore faire l'objet de recherches complémentaires.

Hypertension artérielle

L'intérêt d'un inhibiteur direct de la rénine a été testé en combinant l'aliskiren soit avec un IEC (ramipril), soit avec un ARA (valsartan) chez des patients avec hypertension artérielle.^{18,39} Dans les deux cas de figure, la baisse de pression artérielle a été significativement plus marquée avec le double blocage qu'avec une monothérapie. Par ailleurs, l'augmentation de l'activité rénine plasmatique, accrue avec une monothérapie par IEC ou par ARA, était diminuée sous aliskiren seul, mais aussi avec le double blocage incluant l'aliskiren. La double inhibition du SRAA a été bien tolérée, avec cependant une incidence quelque peu supérieure de cas d'hyperkaliémie par comparaison à une monothérapie.^{18,39} Ces résultats viennent d'être confirmés récemment lors d'une analyse intérimaire à six mois d'une étude portant sur 601 patients hypertendus traités par la combinaison aliskiren 300 mg et valsartan 320 mg pour une période de 52 semaines.⁴¹

Néphropathie diabétique

Une étude clinique récente (AVOID) a évalué les effets rénaux de l'ajout d'aliskiren (150 mg pendant trois mois puis 300 mg pendant trois mois) à un traitement par losartan 100 mg/jour chez des patients diabétiques de type 2 avec néphropathie débutante définie par la présence d'une microalbuminurie malgré un traitement antihypertenseur optimal.⁴⁰ Une réduction significative du rapport albumine/créatinine urinaire de 20% ($p < 0,001$) a été observée dans le groupe traité par la combinaison aliskiren-losartan par comparaison à celui traité par losartan seul. Cet effet apparaît être indépendant de l'abaissement de la pression artérielle, suggérant un effet intrarénal direct. Ces résultats encourageants doivent être confirmés à plus long terme de façon à montrer que l'ajout de l'aliskiren est capable de ralentir la progression de la détérioration de la fonction rénale, notamment chez les patients diabétiques.

efficacité/sécurité d'un triple blocage du sraa

Au vu de ce qui vient d'être discuté, un triple blocage combinant un IEC, un ARA et un inhibiteur de la rénine (aliskiren) pourrait être envisagé, mais l'intérêt d'une telle approche doit encore être évalué en clinique aussi bien en termes d'efficacité que de sécurité. Les seules études disponibles sur un triple blocage du SRAA, encore limitées jusqu'à présent, concernent la combinaison d'un IEC, d'un ARA et d'un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone. Elles ont ciblé plus particulièrement le sujet avec une insuffisance rénale débutante⁴² ou avec une insuffisance cardiaque réfractaire.⁴³

Néphropathie

Une étude polonaise, réalisée chez des patients avec une insuffisance rénale non diabétique, a suggéré que l'addition d'aldactone 25 mg à une double inhibition par cilazapril 5 mg et par telmisartan 80 mg ralentissait la progression de la dégradation de la fonction rénale, mais avec une augmentation de la kaliémie.⁴⁴ Ces résultats ont été confirmés dans une étude japonaise avec un suivi d'une année dans laquelle l'addition de spironolactone 25 mg s'est avérée réduire davantage la microalbuminurie que l'addition de trichlorméthiazide ou de furosémide chez des patients non diabétiques présentant une néphropathie débutante et déjà traités par une combinaison IEC-ARA.⁴⁵ Comme il s'agit, dans les deux cas, d'études ouvertes, réalisées sur un petit nombre de patients, il convient d'attendre les résultats d'autres essais de plus grande envergure avant de conclure. Il serait également intéressant de tester cette approche thérapeutique dans la néphropathie diabétique caractérisée par une microalbuminurie ou une protéinurie.

Insuffisance cardiaque

Une analyse posthoc récente de l'étude CHARM Added a montré le même bénéfice thérapeutique de l'addition de candésartan 32 mg chez les patients déjà traités par IEC, un antagoniste de l'aldostérone et un bêtabloquant par rapport à ceux ne recevant pas de traitements complémentaires par spironolactone ou bêtabloquant.⁴⁶ De plus, elle a montré la bonne sécurité de cette triple combinaison IEC-ARA-spironolactone, avec ou sans bêtabloquant, notamment en termes de risque d'hypotension, d'hyperkaliémie ou de détérioration de la fonction rénale.⁴⁶

conclusion

Au vu des effets délétères multiples exercés par l'AlI, l'optimisation du blocage du SRAA paraît un objectif thérapeutique essentiel si l'on veut améliorer le pronostic des patients avec une atteinte vasculaire (hypertension artérielle), cardiaque (insuffisance cardiaque, postinfarctus) ou rénale (néphropathie albuminurique). Lorsqu'on utilise une monothérapie pour bloquer le SRAA, il convient d'augmenter progressivement la posologie de l'IEC ou de l'ARA jusqu'à la dose maximale tolérée. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, l'alternative est de recourir à un double blocage, classiquement un IEC et un ARA ou, sans doute bientôt, une combinaison d'un IEC (ou d'un ARA) et d'un inhibiteur spécifique de la rénine comme l'aliskiren. Les études avec un triple blocage ajoutant un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone à la combinaison IEC-ARA sont encore rares, même si elles paraissent prometteuses à certains égards sur des critères d'évaluation intermédiaires. Dans tous les cas de figure, il est essentiel de surveiller la survenue éventuelle de manifestations indésirables, essentiellement une hyperkaliémie. Il convient également de suivre la fonction rénale qui peut se détériorer, en cas de sténose d'artère rénale, lors de la prescription simultanée de médicaments potentiellement néphrotoxiques (par exemple, des anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou encore en présence d'une déshydratation. Les essais testant l'efficacité et la sécurité d'un triple blocage par une combinaison IEC-ARA-aliskiren

chez des patients réfractaires sont attendus avec grand intérêt avec, si possible, la démonstration d'une protection vis-à-vis des événements cliniques cardiovasculaires et rénaux.

Auteur(s) : **D. Legrand J.-M. Krzesinski A. J. Scheen**

Contact de(s) l'auteur(s) : **Dr Delphine Legrand Pr Jean-Marie Krzesinski Service de néphrologie-dialyse-hypertension Pr André J. Scheen Université de Liège Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique CHU de Liège, Sart Tilman, 4000 Liège Belgique**

Bibliographie :

- 1 Stojiljkovic L, Behnia R. Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection : A lesson from clinical trials. *Curr Pharm Des* 2007;13: 1335-45.
- 2 Cohn JN. Reducing cardiovascular risk by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Adv Ther* 2007;24:1290-304.
- 3 White WB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension : An update. *J Clin Hypertens* 2007;9:876-82.
- 4 Jorde UP. Suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic heart failure : Choice of agents and clinical impact. *Cardiol Rev* 2006;14:81-7.
- 5 * Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007;369:1208-19.
- 6 Gurley SB, Coffman TM. The renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007;27: 144-52.
- 7 * Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria : A meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:791-805.
- 8 Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004;30: 487-96.
- 9 Thomas GN, Tomlinson B. Prevention of macrovascular disease in type 2 diabetic patients : Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:63-78.
- 10 * Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection : Can we do better ? *Clin Ther* 2007;29:1803-24.
- 11 Werner C, Baumhäkel M, Teo KK, et al. RAS blockade with ARB and ACE inhibitors : Current perspective on rationale and patient selection. *Clin Res Cardiol* 2008;97:418-31.
- 12 Schleich F, Krzesinski JM, Piérard L, Scheen AJ. Comment je traite... en optimisant le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Rev Med Liège* 2008; 63:174-81.
- 13 Blumenfeld JD, Sealey JE, Mann SJ, et al. Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 1999;12:451-9.
- 14 Struthers AD. Aldosterone blockade in cardiovascular disease. *Heart* 2004;90:1229-34.
- 15 * Sato A, Saruta T, Funder JW. Combination therapy with aldosterone blockade and renin-angiotensin inhibitors confers organ protection. *Hypertens Res* 2006; 29:211-6.
- 16 Dendorfer A, Dominiak P, Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2005;170: 407-42.

- 17 Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637-45.
- 18 Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:519-28.
- 19 Shafiq MM, Menon DV, Victor RG. Oral direct renin inhibition : Premise, promise, and potential limitations of a new antihypertensive drug. *Am J Med* 2008;121:265-71.
- 20 Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005;45:880-6.
- 21 Weber MA. New opportunities in cardiovascular patient management : A survey of clinical data on the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am J Cardiol* 2007;100(3A):45J-52.
- 22 * Azizi M, Wuerzner G. Rationale for combining blockers of the renin-angiotensin system. *Semin Nephrol* 2007;27:544-54.
- 23 Cohn JN, Goldman JM. Establishing a new option for target-organ protection : Rationale for ARB plus ACE inhibitor combination therapy. *Am J Hypertens* 2008;21:248-56.
- 24 Bakris GL, Weir MR. Comparison of dual RAAS blockade and higher-dose RAAS inhibition on nephropathy progression. *Postgrad Med* 2008;120:33-42.
- 25 * The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- 26 Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system : Potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003;24:261-71.
- 27 Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system : Pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007;13(Suppl. S-b):S9-20.
- 28 Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk : Results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007;72:879-85.
- 29 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.
- 30 * 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.
- 31 Cohn JN, Tognoni G ; Valsartan Heart failure trial investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
- 32 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;349:1893-906.
- 33 Waeber B. Le renouveau des antagonistes de l'aldostérone. *Rev Med Suisse* 2006;2:2055-8.
- 34 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al for the Randomized aldactone evaluation study investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
- 35 Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*

2003;348:1309-21. 36 McManus F, McInnes GT, Connell JMC. Drug insight : Eplerenone, a mineralocorticoid-receptor antagonist. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:44-52.

- 37 Shah NC, Pringle S, Struthers A. Aldosterone blockade over and above ACE-inhibitors in patients with coronary artery disease but without heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:20-30.
- 38 * Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006;368:1449-56.
- 39 Frampton JE, Curran MP. Aliskiren. A review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2007; 67:1767-92.
- 40 Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, for the AVOID study investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
- 41 Chrysant SG, Murray AV, Hoppe UC, et al. 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.
- 42 Cravedi P, Ruggenti P, Remuzzi G. Intensified inhibition of renin-angiotensin system : A way to improve renal protection ? *Curr Hypertens Rep* 2007;9:430-6.
- 43 Jneid H, Moukarbel GV, Dawson B, Hajjar RJ, Francis GS. Combining neuroendocrine inhibitors in heart failure : Reflections on safety and efficacy. *Am J Med* 2007; 120:1090.e1-8.
- 44 Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, et al. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD : An open-label crossover randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008 Apr 17. Epub ahead of print.
- 45 Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease : Addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. *Hypertens Res* 2008; 31:59-67.
- 46 Weir RA, McMurray JJ, Puu M, et al. Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the candesartan in heart failure : Assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Eur J Heart Fail* 2008;10:157-63.