

심혈관 질환에서 Angiotensin II Type 1 수용체 차단제(AT₁ blocker)의 역할

한림대학교 의과대학 순환기내과

한 성 우 · 유 규 형

서론: Renin-angiotensin-aldosterone 시스템

Angiotensin II 수용체 차단제의 역할을 논의하기 위해서는 renin-angiotensin-aldosterone 시스템에 대한 개괄적인 이해가 필요하다. Angiotensin은 간에서 생성된 폴리펩티드인 angiotensinogen이 여러 효소의 순차적인 작용에 의해 만들어진다. Angiotensinogen이 신장에서 renin에 의해 angiotensin I으로 전환되고 angiotensin I은 잘 알려진 angiotensin converting enzyme (ACE)에 의해 angiotensin II로 전환되며 이 과정은 ACE외에도 cathepsin이나 trypsin과 같은 효소에 의해서도 매개될 수 있다.¹⁻³⁾ 1970년대에 들어 angiotensin II가 심혈관계에 유해한 작용을 할 것으로 제시되어 왔으며 고혈압이나 심부전 등의 발생에 angiotensin II가 주요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.⁴⁻⁶⁾

Angiotensin 특히 angiotensin II는 혈관, 심장, 신장, 부신피질, 뇌 그리고 신경에 분포하는 수용체와 결합하여 여러 가지 작용을 한다. Angiotensin II의 수용체는 모두 4가지 종류가 알려져 있으나 특히 중요한 것은 type 1수용체(AT₁ receptor)이며 혈관의 수축, 소듐의 저류—endothelin 분비의 증가, 교감신경계의 항진 심근세포의 비후, 혈관 및 심근의 섬유화 등과 같은 바람직하지 못한 결과들을 초래하는 것으로 알려졌다.⁷⁾ 반면에 type 2 수용체(AT₂ receptor)는 AT₁ 수용체와 상반되는 작용을 매개하여 세포의 증식 억제, 세포의 분화 촉진, 조직의 복구, 혈관 확장 등과 같은 결과를 초래한다. 결국 renin-angiotensin-aldosterone 시스템의 차단은 AT₁ 수용체

에 의해 매개되는 angiotensin II의 작용을 차단하는 것이 주된 관심사가 되었다.

초기에 angiotensin II 수용체를 직접 선택적으로 길항하는 약제인 saralasin을 사용하여 고혈압 환자의 혈압을 낮추고 심부전 환자들의 혈역학적 지표들을 개선할 수 있었다. 그러나 폴리펩티드인 saralasin이 경구로 사용할 수 없다는 결정적인 문제점을 지니고 있어 실제 임상에서 사용되기는 어려웠다.^{8,9)} 대신 경구로 투여가 가능한 ACE inhibitor들이 개발되면서 renin-angiotensin-aldosterone 시스템의 차단은 획기적인 발전을 이루었고 잘 알려진 바와 같이 ACE inhibitor는 고혈압 환자의 치료 뿐 아니라 심근경색, 심부전 환자의 생존율을 높일 수 있는 가장 효과적인 약제임이 증명되었다. 하지만 ACE가 angiotensin I을 angiotensin II로 전환하는 역할만을 하는 것이 아니며 bradykinin의 분해와 같은 부수적인 역할을 수행하는 것으로 알려졌고 축적된 bradykinin에 의해 나타나는 기침과 같은 부작용이 늘 문제가 되어왔다. 또한 앞서 언급하였듯이 angiotensin II가 ACE 외의 효소에 의해서도 angiotensin I으로부터 생성될 수 있으므로 직접 angiotensin II의 작용을 AT₁ 수용체에서 차단하고자 하는 노력이 있어왔다. Losartan을 선두로 경구 투여가 가능한 AT₁ 차단제들이 개발되었고 현재 미국 식품의약청에 의해 사용이 허가된 AT₁ 차단제는 losartan을 비롯하여 valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan 등이고 최근 일본에서 개발된 olmesartan 등이 시판되고 있다(표 1).

현재 임상에서 사용되는 losartan을 비롯한 angiotensin II 수용체 차단제는 AT₁ 수용체만을 선택적으로 차단함으로써 상대적으로 angiotensin에 의한

표 1. 미국 식품의약품 안정청(FDA)에 의해 승인된 AT₁ 차단제.

성분명	상품명	제약회사	일일용량 (mg)
Losartan	Cozaar [®]	MSD	50~100
	Cozaar plus [®]		
Valsartan	Diovan [®]	중외제약	80~320
	CoDiovan [®]	노바티스	
Irbesartan	Aprovel [®]	사노피-신데라보	150~300
	CoAprovel el [®]		
Candesartan	Atacand [®]	유한양행	8~16
		아스트라 제네카	
Telmisartan	Micardis [®]	베링거인겔하임	40~80
Eprosartan	Teveten [®]	한독약품	400~800
		아벤티스 파마	

*모두 국내에서 사용 가능함

AT₂ 수용체의 기능이 강화되어 보다 유리하게 작용할 것으로 기대된다. 본 강좌에서는 지금까지 보고된 대규모 임상 연구들의 결과를 토대로 고혈압, 신장기능 장애, 심부전, 심근경색 등의 대표적인 심혈관 질환에 있어 AT₁ 차단제의 역할에 대해 다루고자 한다.

본 론

1. 고혈압과 AT₁ 차단제

AT₁ 차단제의 강압효과에 대해 기존의 ACE inhibitor, 칼슘 길항제, 베타차단제, 이노제와 비교한 많은 연구들이 다양한 인종과 연령군을 대상으로 이루어졌다. 이들 연구에서 AT₁ 차단제는 단독으로 사용되거나 이노제와 함께 투여되었고, 병합 투여시 혈압 강하 효과는 기존의 약제와 동등한 것으로 나타났다.¹⁰⁻¹³⁾ 단독으로 사용한 경우 ACE inhibitor와 마찬가지로 혈압 강하효과가 다소 떨어지는 것으로 나타났으나 이노제와 병용함으로써 극복할 수 있으리라 여겨진다.

고혈압 치료에 있어 AT₁ 차단제의 역할에 대한 연구로는 LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction)를 들 수 있다.¹⁴⁾ 이 연구는 고혈압환자에

서 베타차단제와 이노제를 투여하여 심혈관계 유병율이나 사망률을 정상인 수준으로 줄이지 못하는 것이 좌심실 비대와 퇴행(reversal of left ventricular hypertrophy)과 관계가 있다는 가설 아래 계획된 연구이다. 좌심실비대와 관련있는 안지오텐신 II의 수용체를 차단하는 약물이 혈압강하의 효과와 함께 사망률을 줄일 수 있을 것으로 기대되었다. Losartan이 선택적 AT₁ 차단제로 처음 개발된 대표적인 약물로써 선택되었다. 한편 atenolol은 고혈압 환자에서 심혈관계 질환의 유병률과 사망률을 감소시키는 것으로 이미 알려진 대표적인 일차 약물이며 심혈관계 보호효과가 입증된 바 있어 두 약제를 치료의 근간으로 하는 두 고혈압 환자군을 비교하였다. 두 군 모두 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우 hydrochlorothiazide와 같은 추가 약물을 사용하였다.

기본적인 연구의 형태는 치료-대조군의 이중맹검 무작위 배정 대규모 임상연구로 7개국 945개 기관에서 참여하였다. 연구의 대상은 55세에서 80세 사이의 본태성 고혈압 환자 가운데 심전도상 좌심실비대 소견을 보인 9,193명의 환자를 대상으로 하였다. 우선 두 군에서 losartan을 하루 한번 50 mg 또는 atenolol을 역시 하루 50 mg까지 투여하였고 목표혈압인 140/90 mmHg 이하에 도달하지 못한 경우 두 군 모두 hydrochlorothiazide를 추가하였다. 목표혈압에 도달치 못한 경우 다음 단계로 losartan이나 atenolol을 100 mg까지 증량하였고 다음 단계는 위의 약물 이외의 다른 강압제를 추가하였다. 전체 9,193명의 대상가운데 losartan 투여군은 4,675명, atenolol 투여군은 4,588명이었고 일차 복합 결과 변수(primary end-point)사건인 사망, 뇌졸중, 심근경색이 적어도 1,040명의 환자들에게서 발생하기까지 평균 4.8년(최소 4년 이상)의 기간을 추적하였다.

연구시작 시점과 종료시점의 혈압을 비교하면 두 군 모두 비슷한 정도로 수축기혈압과 이완기혈압의 감소를 보였고(수축기 혈압: losartan군 ↓30.2 mmHg, atenolol군 ↓29.1 mmHg, 이완기혈압: losartan군 ↓16.6 mmHg, atenolol군 ↓16.8 mmHg). 방문시 평균 혈압은 각각 144.1/81.3 mmHg, 145.4/80.9 mmHg 이었다. 140/90 mmHg 이하의 혈압을 유지한 경우가 수축기혈압의 경우 losartan군은 49%, ate-

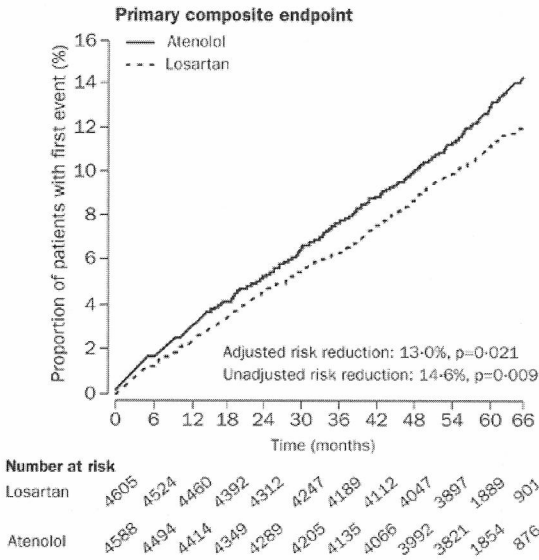


Figure 1. Survival curves for primary composite endpoint in LIFE trial.

nolol군은 46%이었고 확장기혈압을 유지한 경우는 모두 89%였다. 수축기 및 확장기 혈압이 모두 잘 조절된 경우는 각각 48%와 45%였다. 일차 종결변수를 보인 환자는 losartan군 508명(11%, 23.8/1,000 patient-year), atenolol군 588명(13%, 27.9/1,000 patient-year)로 13%의 유의한 차이를 보였다(그림 1). 그러나 심혈관계 사망과 심근경색증의 발생은 두 군간에 차이가 없었으며 뇌졸중은 losartan군이 232명(5%), atenolol군 309명(7%)로 24.9% 감소를 보였다. 전체 사망률이나 협심증과 심부전에 의한 입원을, 재관류 시술, 심폐소생술 등에서는 두 군간에 차이가 없었다. 한편, 4년의 추적기간동안 새로 당뇨병이 발견된 경우는 losartan군이 6%, atenolol군이 8%로 유의하게 losartan군에서 25%가 감소하였다. 투약을 중단한 경우와 약물관련 부작용의 발생은 losartan군에서 의미있게 더 적었다. 좌심실비대의 퇴행 역시 Cornell voltage duration product를 적용시 각각 290, 124 mm×ms으로 losartan군에서 유의하게 감소하였고, Sokolon Lyon voltage 역시 losartan군 4.6, atenolol군 2.7 mm로 losartan군에서 유의하게 감소하였다.

이 연구의 결과는 표적장기 손상이 진행된 고혈압 환자에서 AT1 blocker가 진행을 억제할 뿐 아니라 환원이 가능하고 생존율을 늘릴 수 있음을 보였다. 추가하여 새로운 당뇨병 환자의 발생을 억제할 수 있는 것으로 나타나 고혈압 환자의 치료지침에서 일차 선택약제로 AT1 차단제를 권장하도록 바꾸어야 한다고 주장할 정도로 그 의의가 크다.¹⁵⁾

2. 만성 심부전에서 AT₁ 차단제의 역할

1) RESOLVD trial: RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) pilot study는 768명의 환자를 candesartan (4, 8 or 16 mg/day)투여군과 enalapril (20 mg/day)투여군, candesartan (4, 8 mg/day)과 enalapril (20 mg/day) 복합 투여군으로 나누어 세 군을 비교하였다. pilot study인 관계로 각 군간에 사망률이나 유병률은 end-point에 포함되지 않았고 연구 결과는 enalapril과 candesartan 두 약제의 복합 투여군에서 좌심실 구혈률이 증가하는 경향과 좌심실 크기의 감소, 수축기 및 확장기 혈압의 감소 소견을 보였다. 하지만 세 군간의 증상과 운동능력, 삶의 질은 차이가 없었다.¹⁶⁾

2) ELITE trial: 처음 ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly) trial은 본래 65세 이상의 노인 심부전 환자 722명을 대상으로 노인에서 losartan이 안전하게 사용될 수 있는지를 평가하기 위해 계획된 연구였다. 그러나 의외로 losartan 투여군에서 32%의 심부전으로 인한 입원률의 감소와 46% (p<0.04)의 사망률의 감소를 나타냈다.¹⁷⁾ 신장기능의 저하는 두 군간에 차이가 없었고 부작용의 발현으로 인한 투약의 중단은 captopril 투여군에서 유의하게 많았다. 이 연구의 결과로 angiotensin II 수용체 차단제가 심부전의 치료에 있어 안지오텐신 전환효소 억제제보다 더 효과적인가에 대한 의문이 제기되었다.

ELITE-II는 이전의 ELITE 연구가 처음부터 사망률을 비교하고자 계획된 연구가 아니라는 점과 사망 환자의 수가 49명으로 사망률을 비교하기에는 적어 이 연구의 결과를 그대로 받아들이기에는 무리가 있으므로 처음부터 사망률을 비교하기 위해 계획된 무작위 위약-대조군 연구이다.¹⁸⁾ 60세 이상 좌심실 구형

률이 40% 미만인 3,152명의 환자를 대상으로 losartan과 captopril을 각각 1,578명과 1,574명의 환자에게 투여하여 중앙값 1.5년의 기간을 추적 관찰하였다. 그러나 기대와 달리 두 군간의 사망률은 차이를 보이지 않았고($p=0.16$), 재입원률이나 돌연사의 발생도 차이를 보이지 않았다. 다만 투약을 중단하는 경우가 losartan군에서 유의하게 적었고 기침을 포함한 여하한의 부작용도 losartan군에서 적었다.

3) Val-HeFT trial: Valsartan Heart Failure trial (Val-HeFT)은 ACE inhibitor, beta-blocker 등을 포함하는 기존의 치료에 AT₁ blocker (valsartan)를 추가하는 것이 사망률을 더 개선할 수 있는가를 알아보기 위해 시행된 연구이다.¹⁹⁾ 5,010명의 심부전 환자에게 기존의 통상적인 치료를 시행하고 valsartan 160 mg을 하루 두 번 투여한 군과 위약군으로 나누어 사망률, 입원률 등을 비교하였다. 일차 종결점인 전체사망률(all cause mortality)은 비교위험도(relative risk) 1.02 (0.88~1.18, $p=0.80$)으로 두 군간에 차이가 없었다(그림 2A). 하지만 사망과 심부전으로 인한 입원, 소생술을 필요로 했던 심정지, 정맥주사 치료제를 필요로 하는 심부전의 발생 등의 이차종결점은 비교위험도 0.87 (0.77~0.97, $p=0.009$)로 valsartan을 투여한 군에서 더 낮았다(그림 2B). 주목할 점은 ACE inhibitor와 beta-blocker를 모두 투여하고 있는 환자에서 valsartan을 추가로 투여한 경우 사망률이 유의하게 증가하였다. 부작용으로 인해 약제를

중단하는 경우는 valsartan을 추가한 군에서 9.9%, 통상적인 치료군에서 7.2%로 두 군 사이에 차이는 없었다.

지금까지의 연구결과들을 고려해보면 심부전의 치료에서 AT₁ blocker가 ACE inhibitor의 역할을 대체할 수는 없지만 ACE inhibitor의 부작용으로 인해 ACE inhibitor를 사용할 수 없을 때 대치약물로서의 역할은 확립되었다고 할 수 있다. 보다 주목되는 문제인 ACE inhibitor와의 병합요법에 대해서는 Val-HeFT의 결과를 볼 때에 다소 긍정적인 면을 갖고 있지만 반면에 심부전 환자의 주요 대상기전을 모두 차단하는 것이 오히려 해가 될 수도 있음을 주지해야 할 것이다.

3. 심근경색 후 좌심실부전 환자에서 AT₁ 차단제의 역할

OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) trial은 가장 최근에 그 결과가 발표된 연구로써 심근경색에 동반하여 심부전이 발생하거나 좌심실 수축기능 부전이 발생한 고위험군에서 losartan이 captopril과 비교하여 더 우수한 효과를 보이거나 적어도 동등한 효과를 나타내리라는 가설하에 시행되었다.²⁰⁾ 5,477명의 환자를 대상으로 하였고 2,744명은 losartan을 하루 50 mg까지, 2,733명은 captopril을 150 mg까지 투여하도록 하였다. 연구의 결과 일차

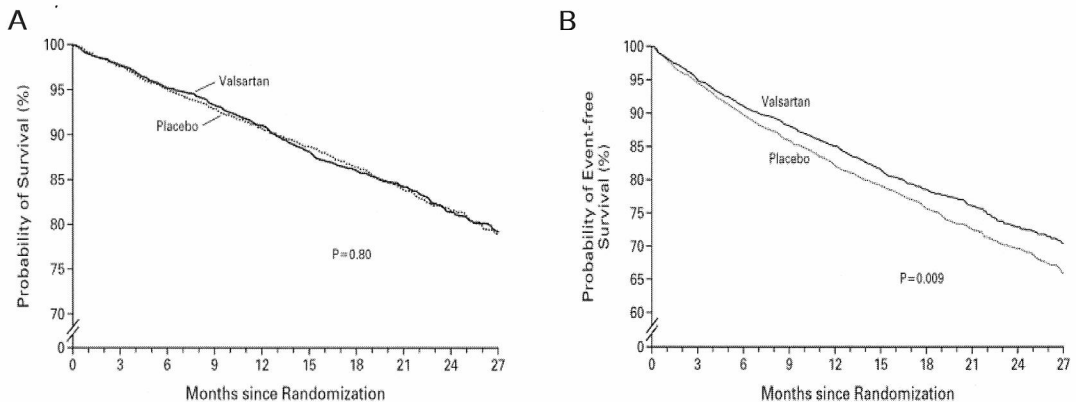


Figure 2. Survival curve for all cause mortality (A) and event free survival rate (B) in Val-Heft trial.

중결점인 전체사망률은 losartan군이 18.2%, captopril군이 16.4%로 losartan군에서 다소 높은 경향을 보였다(relative risk 1.13: 0.99-1.28, p=0.069). 이차 종결점인 돌연사 또는 심폐소생술이 필요한 심정지의 발생은 losartan군이 8.7%, captopril군이 7.4%에서 발생하였고(RR 1.19: 0.99~1.43, p=0.072). 삼차종결점인 심근경색의 재발은 각각 14%, 13.9%(RR 1.03: 0.89~1.13, p=0.722)로 두 군간에 차이가 없었다.

4. 당뇨병성 신병증에서 AT1 차단제의 역할

REENAL (Reduction in Endpoint in NIDDM with the Angiotensin-II Antagonist Losartan) trial은 1,513명의 고혈압과 제2형 당뇨병이 동반된 환자를 대상으로 기존의 치료에 losartan을 추가한 군과 위약군으로 나누어 혈중 크레아티닌 농도가 2배로 상승하거나 말기신부전의 발생 또는 사망하는 경우를 일차 관찰 사건으로 비교하였다.²¹⁾ 연구결과 양 군에서 혈압은 차이를 보이지 않았지만 사망 혹은 말기신부전의 발생이 losartan을 투여한 군에서 16% 감소하였고 혈중 크레아티닌이 2배로 상승하는 빈도는 25% 감소하였다(그림 3). 또한 이러한 효과가 혈압을 낮추는 효과와 독립적으로 나타나 losartan 자체에 의한 효과로 여겨진다.

IRMA-2 (Irbesartan Regression of Microalbuminuria) trial은 지속적인 미세알부민뇨증을 보이는 고혈압과 당뇨병이 동반된 환자에서 또 다른 AT₁ 차단제인 irbesartan 150 mg, 300 mg 투여군과 위약군으로 나누어 2년간 관찰하였다.²²⁾ 연구 결과 irbesartan 300 mg을 투여한 군에서 위약군과 150 mg 투

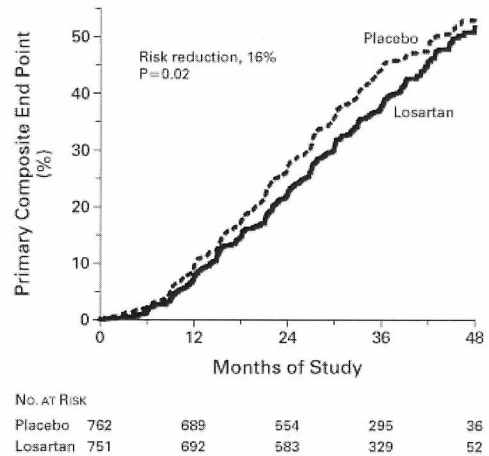


Figure 3. KaplanMeier curves of the percentage of patients with the primary composite end point in REENAL trial.

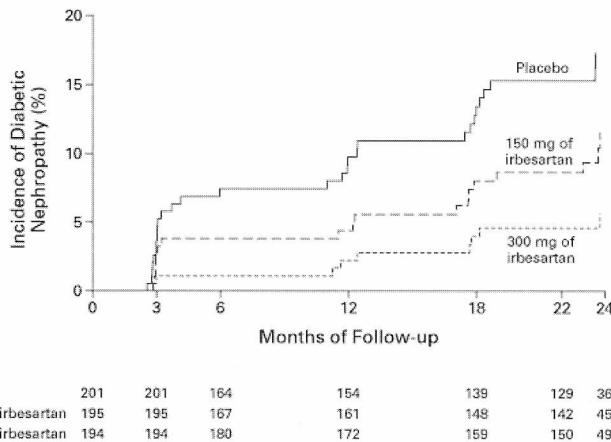


Figure 4. Incidence of progression to diabetic nephropathy during treatment with 150 mg of irbesartan daily, 300 mg of irbesartan daily, or placebo in hypertensive patients with type 2 diabetes and persistent microalbuminuria.

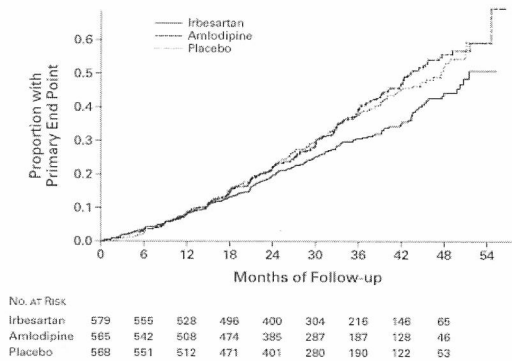


Figure 5. Cumulative proportions of patients with the primary composite end point in IDNT trial.

여군에 비해 당뇨병성 신증의 발현이 유의하게 감소하는 것으로 나타났다(그림 4).

IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)는 당뇨병성 신증과 고혈압이 있는 1,715명의 환자를 대상으로 irbesartan 300mg, amlodipine 10 mg 투여군 그리고 위약군으로 나누어 혈중 크레아티닌이 2 배로 증가하거나 말기신부전의 발생 또는 사망하는 경우를 1차 관찰사건으로 비교한 연구이다.²³⁾ 3군 사이에서 혈압의 차이는 보이지 않았으나 1차 관찰 사건이 irbesartan 투여군에서 유의하게 감소하였다.

결 론

지금까지의 연구 결과들을 살펴보면 고혈압 환자와 당뇨병성 신증 발생의 억제에 있어 AT₁ 차단제의 역할은 어느 정도 확립되었다고 여겨진다. 만성 심부전과 심근경색후 좌심실 부전 환자의 경우 아직까지 ACE inhibitor의 벽을 넘지 못하는 것으로 생각되나 적어도 유사한 효과는 보이는 것으로 보고되고 있다. 향후 좀더 많은 연구 결과들을 기다려 봐야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor

subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens* 1993;11(suppl 3):S13-22.

2. Miura S, Ideishi M, Sakai T, Motoyama M, Kinoshita A, Sasaguri M, et al. Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans. *J Hypertension* 1994;12:1177-81.
3. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human chymase. *J Biol Chem* 1990;265:22348-57.
4. Gavras H, Brown JJ, Lever AF, et al. Acute renal failure, tubular necrosis and myocardial infarction induced in the rabbit by intravenous angiotensin II. *Lancet* 1971;2:1922.
5. Brunner HR, Laragh JR, Baer L, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med*. 1972;286:441-9.
6. Brunner HR, Kirsman DJ, Sealey JE. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. *Science* 1971;174:1344-6.
7. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993;45:205-51.
8. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, et al. Angiotensin-II blockade in man by Sar¹-Ala⁸-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet* 1973;2:1045-8.
9. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, et al. Hypertension in man, exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade. *Circ Res* 1974;34(suppl 1):35-43.
10. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:793-5.
11. Corea L, Cardoni O, Fogari R, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:341-6.
12. Fogari R, Ambrosoli S, Corradi L, et al. 24-hour blood pressure control by once-daily administration of irbesartan assessed by ambulatory blood pressure

- monitoring: Irbesartan Multicenter Investigators' Group. *J Hypertens* 1997;15:1511-8.
13. Plouin PF. Combination therapy with candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide in patients unresponsive to low-dose hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertens* 1997;11(suppl 2):S65-6.
 14. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, 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.
 15. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
 16. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure : Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study: The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 100:1056-064.
 17. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Coweley AJ, Thomas I, 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;349:747-52.
 18. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, 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;355:1582-7.
 19. Cohn JN, Gianni Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Eng J Med* 2001;345:1667-75.
 20. 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. *Lancet* 2002;360:752-60.
 21. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw Dd D, Grunfeld JP, Keane WF, Kurokawa K, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
 22. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.
 23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2001 Sep 20;345(12):851-60.