



# BULLETIN DU CONGRÈS

Résumé de récentes  
réunions internationales

## en cardiologie

### Réduction du risque cardiovasculaire global : Le point sur l'inhibition du système rénine-angiotensine

d'après les Actes du Congrès canadien de cardiologie 2008 (CCC 2008), tenu du 25 au 29 octobre à Toronto, Ontario

#### CE QU'ONT RETENU LES REPORTERS :

Entre autres faits saillants du CCC 2008 :  
Un débat sur les nouvelles recommandations du PECH relativement à l'association IECA + ARA

Prise en charge du risque cardiovasculaire et des enjeux métaboliques : Stratégies thérapeutiques de réduction du risque CV

Prise en charge des patients à haut risque : Les progrès récents et leurs implications cliniques

Approche multiple des risques vasculaires : Où allons-nous?

#### Entre autres faits saillants du CCC 2008 : Un débat sur les nouvelles recommandations du PECH relativement à l'association IECA + ARA

Le Congrès canadien de cardiologie 2008 (CCC 2008) s'est déroulé à Toronto en octobre dernier, et parmi les thèmes qui ont particulièrement soulevé l'intérêt, mentionnons les preuves qui s'accroissent au sujet des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA). Le blocage du SRA s'est notamment mérité une place de choix dans le rapport préliminaire des recommandations 2009 du Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH).

Le changement le plus notable annoncé par le PECH pour 2009 est la recommandation de ne pas utiliser en association un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) pour le traitement de l'hypertension, sauf chez les patients qui souffrent également de dysfonction ventriculaire gauche (VG).

Cette nouvelle recommandation tirait ses résultats de l'étude ONTARGET, selon laquelle, parmi les patients qui souffrent de maladie vasculaire

ou de diabète à risque élevé sans insuffisance cardiaque, l'association IECA + ARA n'a pas conféré de protection additionnelle contre les principaux événements cardiovasculaires (CV), contrairement à l'IECA seuls. Les investigateurs ont en outre observé un risque accru de symptômes d'hypotension, de syncope et de dysfonction rénale avec cette association. Bien que l'on ne recommande plus d'administrer ces deux agents ensemble comme option thérapeutique chez la plupart des patients hypertendus, les Actes du CCC 2008 nous rappellent que les ARA et les IECA font tous deux partie intégrante de la protection CV globale.

On note aussi que les recommandations du PECH continuent de mettre l'accent sur l'observance thérapeutique des patients à l'endroit de leurs antihypertenseurs. Parmi les mesures recommandées pour promouvoir la fidélité des patients aux traitements qui leur sont prescrits, mentionnons le recours à des schémas posologiques simplifiés (c.-à-d., agents à action prolongée en posologie unique quotidienne), l'emploi d'associations à doses fixes afin de réduire le nombre de comprimés que doivent avaler les patients et l'utilisation d'aide-mémoire, comme les emballages unitaires. Un autre important facteur qui favorise l'observance thérapeutique serait le profil d'effets secondaires des agents proposés; on doit donc bien évidemment privilégier les agents qui sont moins susceptibles de provoquer des effets secondaires.

**Symposium satellite du CCC 2008 : Accent sur la réduction du risque CV global.** Trois symposiums satellites ont abordé le même thème en marge du CCC 2008, et chacun rappelait avec plusieurs précisions l'importance du blocage du SRA. Le lecteur trouvera aux pages suivantes le compte rendu de ces symposiums.

### Prise en charge du risque cardiovasculaire et des enjeux métaboliques : Stratégies thérapeutiques de réduction du risque CV

Il s'agissait d'un atelier didactique interactif au cours duquel des experts des domaines de la cardiologie, de l'endocrinologie et de la néphrologie ont pu partager leurs opinions sur la prise en charge appropriée de quatre facteurs communs qui contribuent au risque CV global : la dyslipidémie, le diabète, l'hypertension et la maladie rénale.

**Dyslipidémie.** Le Dr Robert Hegele a rappelé que les interventions reconnues pour réduire le risque CV global exercent un effet positif significatif sur la dyslipidémie. L'abandon du tabac et le maintien d'un poids santé (grâce à un régime alimentaire approprié et à la pratique régulière d'exercices) sont, dans ce cas-ci, de la première importance. Sur le plan pharmacologique, le Dr Hegele a rappelé que l'abaissement du cholestérol LDL (C-LDL) reste le principal objectif thérapeutique chez la plupart des patients dyslipidémiques. Toutefois, il a également mentionné la nécessité de ne pas traiter uniquement le C-LDL, puisque même les patients dont le C-LDL est bien maîtrisé au moyen de statines peuvent présenter un risque CV résiduel significatif.

*On estime désormais que les ARA et les IECA sont aussi efficaces dans le contexte de la vasculoprotection, surtout depuis la publication des résultats de l'étude ONTARGET (...).*

Les facteurs contributifs classiques qui entrent dans la méthode de calcul du risque CV de l'étude Framingham sont importants, a-t-il expliqué, mais ne représentent pas l'ensemble des facteurs de risque potentiels. Certains facteurs de risque non traditionnels, comme le taux de protéine C réactive de haute sensibilité (PCR-hs), le rapport apo B:AI et l'épaisseur intima-média (ÉIM) peuvent également apporter plus de précision à la stratification du risque.

**Diabète.** Le Dr Lawrence A. Leiter a profité de l'occasion pour rappeler les récentes recommandations de l'Association canadienne du diabète (ACD) dans ses Lignes directrices de pratique clinique 2008 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada<sup>2</sup>.

Le Dr Leiter a rappelé l'importance d'une maîtrise glycémique rapide en tant qu'élément essentiel à toute réduction du risque CV global. Il a cité les résultats du suivi à long terme de l'étude UKPDS, au cours de laquelle les patients avaient été assignés initialement à des mesures de

Tableau 1

#### Protection vasculaire dans le diabète : Lignes directrices 2008 de l'ACD<sup>2</sup>

- Les personnes diabétiques exposées à un risque élevé d'événements CV doivent recevoir un IECA ou un ARA à des doses jugées capables de conférer une protection vasculaire.
- Le traitement par AAS à faible dose (81 à 325 mg) peut être envisagé chez les patients qui présentent une MCV stable. Le clopidogrel (75 mg) peut être considéré chez ceux qui ne tolèrent pas l'AAS. La décision de prescrire un traitement antiplaquettaire en prévention primaire des événements CV doit se fonder sur le jugement clinique individuel.

maîtrise glycémique soit classiques, soit intensives. Après une période médiane de 8,5 ans suivant la fin de l'étude, soit bien longtemps après que les différences initiales des glycémies entre les groupes aient été éliminées, les sujets qui avaient été assignés d'emblée au groupe sous traitement intensif présentaient un risque significativement moindre d'événements micro- et macrovasculaires, y compris d'infarctus du myocarde (IM) et de mortalité de toute cause, qui n'ont pas été significativement amoindris au cours de la période initiale.

Le Dr Leiter a également discuté des recommandations formulées dans les Lignes directrices de 2008 de l'ACD, en vertu desquelles il faut appliquer des stratégies de protection vasculaire ciblées chez tous les sujets diabétiques, y compris par le biais d'une meilleure hygiène de vie, l'atteinte et le maintien d'un poids santé, une alimentation saine, la pratique régulière d'exercices, l'abandon du tabagisme et une meilleure maîtrise de la tension artérielle (TA) et de la glycémie.

Chez les personnes diabétiques exposées à un risque CV élevé, les Lignes directrices de 2008 de l'ACD préconisent un IECA ou un ARA, à des doses capables de conférer une protection vasculaire (Tableau 1). On estime désormais que les ARA et les IECA sont aussi efficaces dans le contexte de la vasculoprotection, surtout depuis la publication des résultats de l'étude ONTARGET<sup>1</sup> selon lesquels les ARA et les IECA ont conféré le même degré de protection contre les événements vasculaires majeurs chez les patients à risque élevé.

**Maladie rénale.** Le Dr Sheldon Tobe a pour sa part parlé de l'impact de la néphropathie sur le risque CV global en rappelant que toute détérioration de la fonction rénale est en corrélation directe avec l'accroissement du risque d'événements CV<sup>3</sup>. Selon les Lignes directrices de 2008 de l'ACD, il faut traiter la protéinurie si elle persiste malgré la mise en œuvre de mesures de vasculoprotection globale et l'atteinte de la TA visée (< 130/80 mm Hg). Toutefois, les deux premières étapes doivent déjà avoir eu un impact significatif sur les paramètres rénaux. Le Dr Tobe a rappe-

Figure 1  
Étude ONTARGET : Délai de survenue d'un premier paramètre (IM, AVC, mortalité CV ou hospitalisation pour IC)<sup>1</sup>

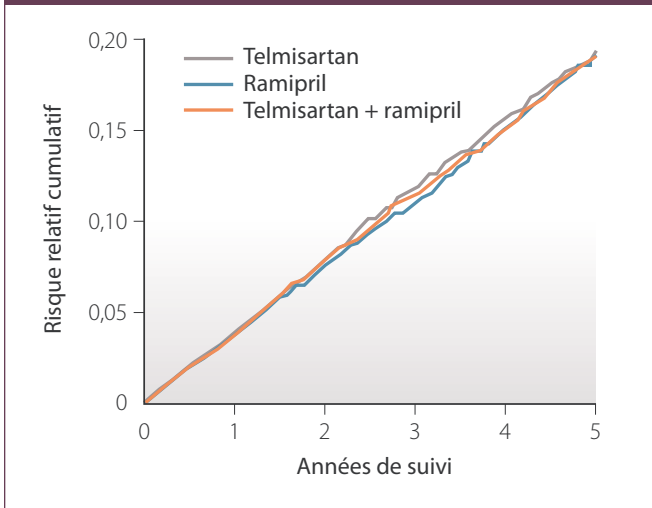
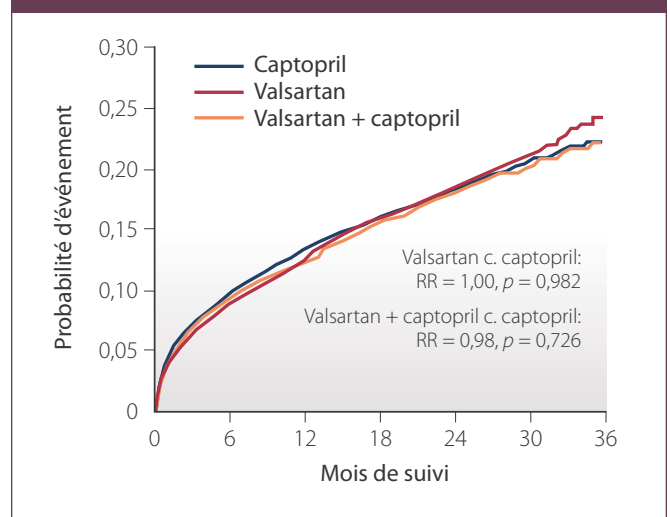


Figure 2  
VALIANT : Mortalité de toute cause chez les patients en post-IM, avec captopril et valsartan en monothérapie ou ensemble<sup>9</sup>



lé que les recommandations actuelles en matière d'antihypertenseurs chez les patients souffrant de néphropathie diabétique stipulent qu'un IECA ou un ARA doit faire partie du traitement<sup>4</sup>. De plus, les Lignes directrices de l'ACD recommandent d'administrer l'un de ces agents à tous les patients à haut risque<sup>2</sup>.

Comme l'a montré le Dr Tobe, les données tirées des études cliniques sont concluantes : ces agents exercent un effet antiprotéinurique puissant en plus d'avoir des propriétés antihypertensives et vasculoprotectrices, comme l'ont démontré les études IDNT et RENAAL<sup>5,6</sup>. À noter, bien que les effets des ARA sur la TA atteignent un plateau aux niveaux posologiques inférieurs, un effet dose-dépendant continue de s'observer sur la protéinurie à mesure que la dose augmente. Lors de l'étude SMART, des patients atteints de néphropathie diabétique ont été assignés à un traitement par ARA, soit à la dose standard (candésartan 16 mg/j), soit à des doses significativement plus élevées (64 mg ou 128 mg). Les investigateurs ont fait état d'une réduction additionnelle et dose-dépendante significative de la protéinurie associée aux doses plus élevées comparativement à la dose standard<sup>7</sup>.

## Prise en charge des patients à haut risque : Les progrès récents et leur implications cliniques

Les experts de cet atelier ont axé leur propos sur l'évolution des preuves recueillies au sujet des inhibiteurs de l'ECA et des ARA utilisés dans divers scénarios cliniques. La majeure partie de l'atelier a été consacrée à la présentation de deux études parallèles, les études ONTARGET et TRANSCEND.

**ONTARGET.** Le Dr Gilles Dagenais a fait le point sur les résultats de l'étude ONTARGET, qui comparait un ARA à un IECA ou à l'association des deux agents chez des patients souffrant de maladie vasculaire ou de diabète à haut risque, mais

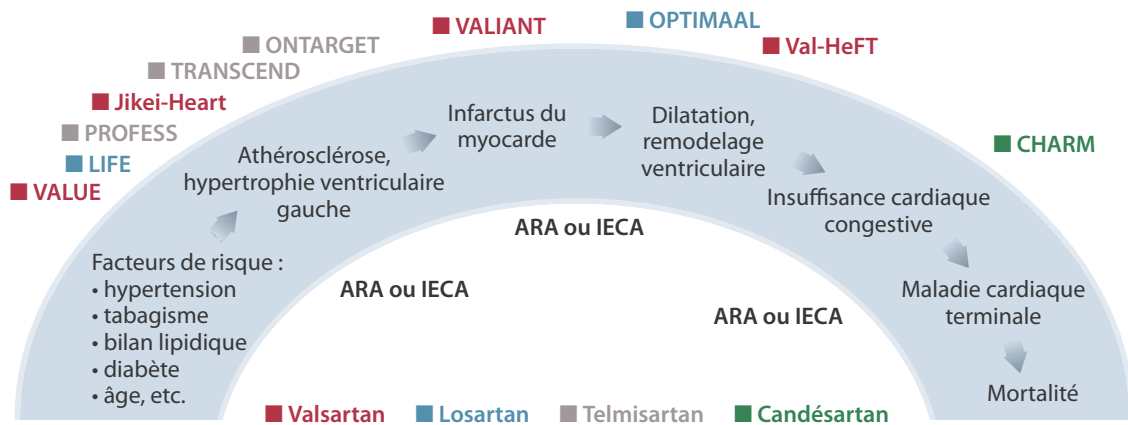
indemnes d'insuffisance cardiaque<sup>1</sup>. Cette étude a permis de réaliser deux importantes analyses distinctes : l'une visant à déterminer si le ARA telmisartan (à 80 mg par jour) est aussi efficace que l'IECA ramipril (à 10 mg par jour) et la seconde visant à déterminer si l'association des deux agents est plus efficace que le ramipril seul. Le paramètre principal était mixte, composé de mortalité CV, IM, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Dans la première analyse, comme nous l'avons mentionné précédemment en faisant référence aux nouvelles recommandations de l'ACD pour la protection vasculaire, les résultats ont révélé que le telmisartan était en effet aussi efficace que le ramipril. Au moment du suivi médian, à 56 mois, le paramètre principal avait été observé chez 16,5 % des patients sous ramipril et chez 16,7 % des patients sous telmisartan. La différence entre les groupes s'est révélée non significative (risque relatif [RR] 1,01, intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,94 à 1,09; Figure 1) et bien à l'intérieur de la marge de non-infériorité préspecifiée pour le telmisartan c. ramipril.

Le Dr Dagenais a aussi montré qu'il n'y avait aucune différence significative entre les groupes sur le plan des éléments individuels du paramètre mixte principal, sur le plan des différents paramètres secondaires CV et rénaux préspecifiés ou de la mortalité de toute cause.

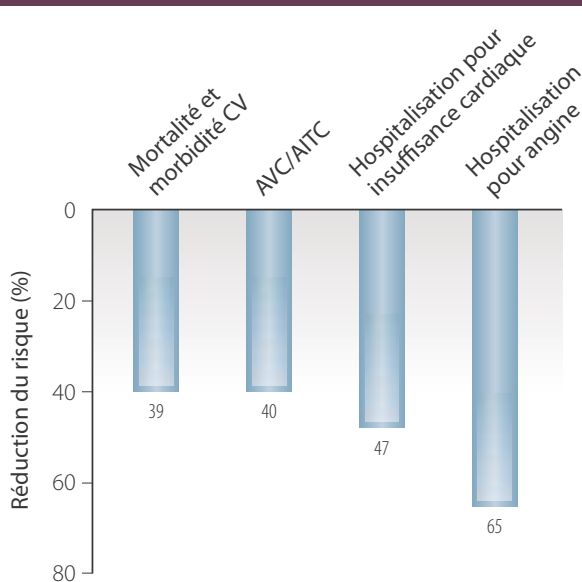
Le Dr Koon Teo a ensuite pris la parole pour présenter les résultats de l'analyse secondaire de l'étude ONTARGET, qui comparait l'efficacité des ARA + IECA en association à celle de l'IECA en monothérapie. Pour débiter, il a fait un bref survol des autres études qui ont porté sur l'association d'un IECA et d'un ARA. Lors de l'étude CHARM-Added, par exemple, l'ajout du candésartan à un traitement par IECA déjà en cours a significativement réduit l'incidence du paramètre principal (mortalité CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique<sup>8</sup>.

Figure 3  
Principaux essais sur la mortalité et la morbidité avec les ARA



Adapté de Dzau V, et coll. *Am Heart J*, 1991; 121:1244-63.

Figure 4  
Étude Jikei-Heart : Réductions du risque avec le valsartan chez les patients atteints d'hypertension, de coronaropathie et/ou d'IC



Adapté de Mochizuki, et coll. *Lancet* 2007; 369:1431-9.

Lors de l'étude VALIANT, une étude sur le valsartan et le captopril administrés en monothérapie ou ensemble chez des patients en post-IM, le valsartan en monothérapie s'est révélé capable de conférer une protection CV aussi efficace que celle qu'offrait le captopril (Figure 2)<sup>9</sup>. Administrés ensemble, les deux agents n'ont pas donné de résultats statistiquement différents de ceux du captopril en monothérapie.

Lors de l'étude ONTARGET, on n'a noté aucune différence significative entre les deux groupes pour ce qui est du paramètre principal, observé chez 16,3 % des sujets du groupe sous traitement d'association et chez 16,5 % des sujets du groupe sous ramipril (RR 0,99; IC à 95 %, 0,92 à 1,07). De plus, les investigateurs ont signalé que l'incidence des événements indésirables, notamment l'hypotension, la syncope, la diarrhée et la dysfonction rénale, a été significativement plus élevée dans le groupe sous traitement d'association.

**TRANSCEND.** On a aussi étudié les ARA chez des patients qui ne toléraient pas les IECA (environ 15 à 20 % des sujets). Le Dr Jeffrey Probstfield a présenté les preuves recueillies auprès de cette population en s'attardant à l'étude TRANSCEND, qui vient d'être publiée<sup>10</sup> (elle a été réalisée auprès des patients de l'étude ONTARGET qui n'avaient pas toléré le traitement par ramipril pendant la phase dirigée).

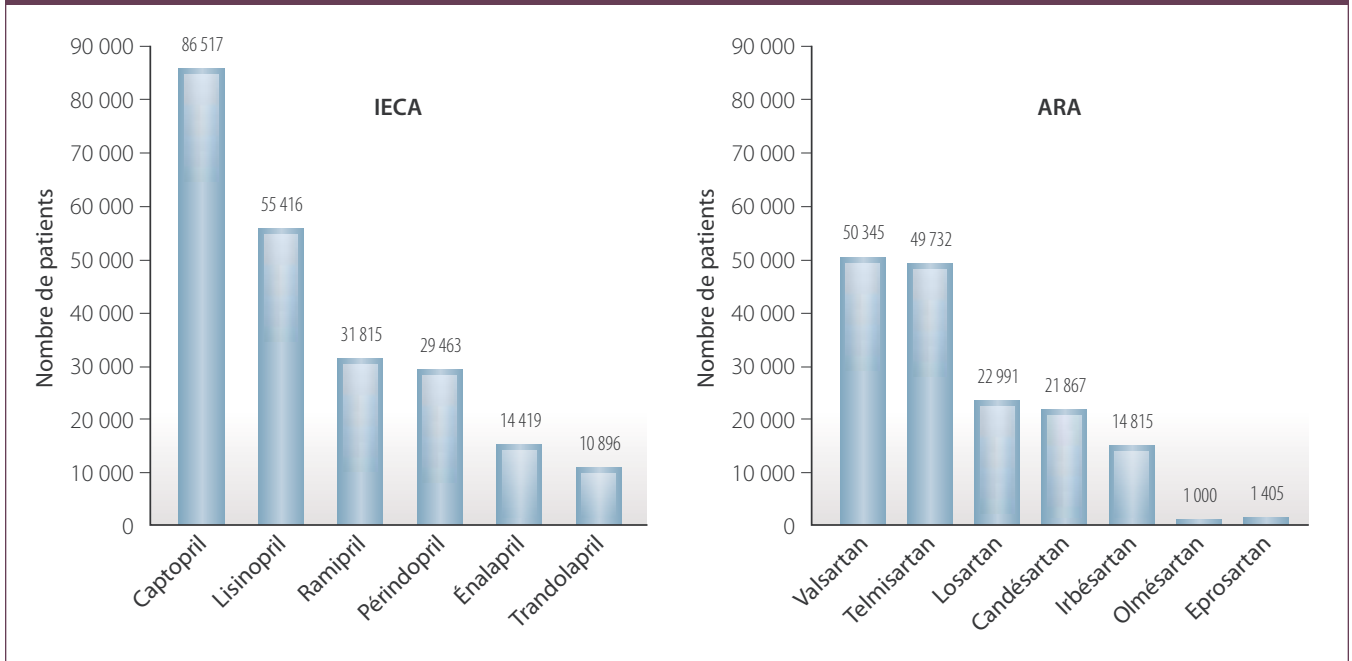
L'étude TRANSCEND comparait le telmisartan et un placebo actif chez 5 926 patients présentant un risque CV élevé. Comme l'a montré le Dr Probstfield, on n'a noté aucune différence significative quant aux événements liés au paramètre principal entre le telmisartan et le placebo actif, bien que l'incidence ait été numériquement moindre (15,7 % c. 17 %, respectivement, RR 0,92, IC à 95 %, 0,81 à 1,05).

Lorsque les investigateurs ont étudié le paramètre mixte secondaire préspecifié, composé de mortalité CV, IM ou AVC (paramètre principal de l'étude HOPE<sup>11</sup>), ils ont découvert que le traitement par ARA était associé à une réduction significative de 13 % du risque relatif par rapport au placebo actif.

Le Dr Probstfield a présenté certaines des hypothèses afin d'expliquer pourquoi le telmisartan n'a pas donné de résultats aussi probants dans l'étude TRANSCEND que le ramipril dans l'étude HOPE. Tout d'abord, chez les patients traités par

Figure 5

Nombre de patients évalués lors des études sur les IECA et les ARA qui portaient sur la mortalité et la morbidité



placebo lors de l'étude TRANSCEND, on a noté un taux d'événements plus faible que chez les patients traités par placebo lors de l'étude HOPE. Cela peut être attribuable au fait qu'un plus grand nombre de patients de l'étude TRANSCEND recevaient d'autres traitements éprouvés : des hypolipidémiants (55,2 % des patients de l'étude TRANSCEND, contre 28,6 % de ceux de l'étude HOPE), des diurétiques (33,5 % c. 15,3 %) et des bêtabloquants (58,3 % c. 39,5 %). On a aussi supposé que les patients qui ne toléraient pas les IECA présentaient peut-être des différences physiologiques par rapport aux sujets qui les toléraient.

### Approche multiple des risques vasculaires : Où allons-nous ?

Cet atelier, coprésidé par les D<sup>rs</sup> Jean-Lucien Rouleau et Subodh Verma, incluait des présentations didactiques, un débat entre experts et une table ronde.

En ce qui a trait aux comparaisons inévitables entre les IECA et les ARA, pour déterminer laquelle des deux classes procure la meilleure cardioprotection, le D<sup>r</sup> Verma a cité les études ONTARGET et VALIANT, qui ont clairement démontré la non-infériorité de ces deux types d'antihypertenseurs dans certaines populations.

Le D<sup>r</sup> Verma a par contre formulé une mise en garde : il ne faut pas généraliser à outrance en disant que les médicaments sont équivalents chez tous les patients. Même parmi les agents de chaque classe, il peut y avoir des différences. Comme l'illustre la Figure 3, le bien-fondé du recours à certains agents de la classe des ARA repose sur des preuves plus nombreuses. Le valsartan s'appuie sur des données de cardioprotection concluantes tirées des études Jikei-Heart (Figure 4),

VALIANT et Val-HeFT; le telmisartan, sur l'étude ONTARGET; et le candésartan, sur l'étude CHARM. Comme on l'a observé lors des études VALIANT et ONTARGET, respectivement, le valsartan et le telmisartan sont aussi efficaces que les IECA.

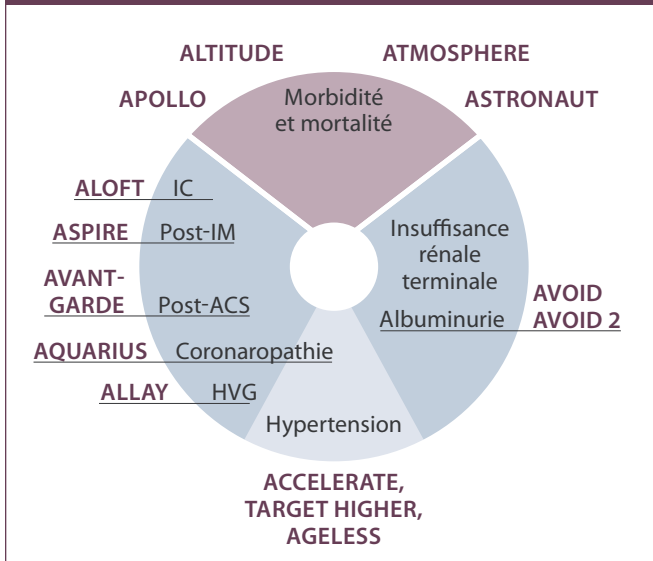
*Comme on l'a observé lors des études VALIANT et ONTARGET, respectivement, le valsartan et le telmisartan sont aussi efficaces que les IECA. Les résultats obtenus avec d'autres agents ont été moins encourageants*

Le D<sup>r</sup> Verma a aussi soulevé le fait qu'il existe des différences marquées quant à la taille des populations étudiées lors des essais cliniques (Figure 5).

Il a également rappelé aux participants à l'atelier que même chez les patients traités, un risque résiduel significatif demeure. Compte tenu que le SRA joue un rôle si important dans la pathogenèse des maladies CV et rénales et que les essais sur les IECA et les ARA en association ont pour une bonne part été décevants, il a émis une hypothèse voulant que le blocage du SRA au moyen de tels traitements ait été incomplet. À cet égard, une nouvelle classe d'antihypertenseurs, les inhibiteurs directs de la rénine (IDR), dotés d'un mécanisme d'action différent de ceux des IECA et des ARA, pourraient conférer des avantages additionnels. Comme l'a expliqué le D<sup>r</sup> Verma, les IDR empêchent la rénine de convertir l'angiotensinogène en angiotensine I, la première étape ralentissant la cascade d'activation du SRA.

Figure 6

### ASPIRE HIGHER : Programme en cours pour l'étude des effets de l'aliskirène chez > 35 000 patients



Le Dr Marc Pfeffer a présenté les preuves de l'efficacité antihypertensive de l'aliskirène, le premier IDR approuvé au Canada. Cet agent s'est révélé efficace et sécuritaire comme anti-hypertenseur en monothérapie ou en association avec un diurétique, un anticalcique, un IECA ou un ARA<sup>12-15</sup>. En plus de ces études sur l'hypertension, l'aliskirène a été évalué à titre de traitement complémentaire aux ARA et de traitement antihypertenseur optimal chez les patients diabétiques souffrant de protéinurie (étude AVOID)<sup>16</sup>. Comme l'a montré le Dr Pfeffer, l'ajout de l'aliskirène à ce schéma a donné lieu à une réduction significative de 20 % du rapport albumine:créatinine urinaire, comparativement à l'ajout d'un placebo.

Les propriétés cardio-rénales protectrices de l'aliskirène font aussi l'objet d'un imposant programme d'essais clini-

ques regroupant plus de 35 000 patients (le programme ASPIRE HIGHER). Dans le cadre de ce programme, les principaux essais sur la morbidité et la mortalité mesurent l'effet de l'aliskirène chez des patients atteints de diabète de type 2 exposés à un risque élevé d'événements CV, chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque (IC) et chez des sujets âgés à haut risque CV. La Figure 6 présente un schéma des populations de patients et/ou des pathologies étudiées dans les diverses études qui composent le programme ASPIRE HIGHER.

### Conclusions

Idéalement, la réduction du risque CV global passe par une approche multiple et complète. Les interventions axées sur l'hygiène de vie sont extrêmement importantes et peuvent exercer un impact sur la plupart des facteurs de risque CV modifiables.

En ce qui a trait à la pharmacothérapie, il est essentiel de cibler tous les facteurs de risque pertinents d'un patient (p. ex., TA, A1C, lipides), dans la mesure du possible, à l'aide d'agents capables de protéger le réseau vasculaire.

Le blocage du SRA fait partie intégrante de la réduction du risque CV global. Les données tirées des études cliniques ont montré que les IECA et les ARA confèrent une protection importante contre les événements majeurs, indépendamment de leurs propriétés antihypertensives. De plus, les études VALIANT et ONTARGET ont montré que les ARA confèrent à peu de choses près la même protection vasculaire que les IECA dans les populations qui ont été étudiées. Les résultats de ces études ont conduit les auteurs des directives factuelles à recommander que les IECA et les ARA sont aussi efficaces pour certaines populations spécifiques. Si les ARA et les IECA sont appelés à demeurer au cœur des schémas de réduction du risque CV, les IDR, qui confèrent une protection cardiorénale par l'entremise d'un mode d'inhibition du SRA différent, font aussi l'objet d'études.

### Références

1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
2. Comité d'experts sur les directives de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Directives de pratique clinique 2008 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32(suppl 1):S1-S201.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, et coll. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296-305.
4. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, et coll. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol* 2008; 24(6):465-75.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et coll. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et coll. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12):861-9.
7. Burgess ED. Double-blind randomized controlled trial of high dose candesartan cilexetil in proteinuric renal disease — Results from SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial). Présenté lors de la conférence annuelle 2007 de l'American Society of Nephrology; résumé SA-FC104.
8. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et coll. 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(9386):767-71.
9. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et coll. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-906.
10. Yusuf S, Teo K, et coll., pour les investigateurs de l'étude TRANSCEND. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9644):1174-83.
11. 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(3):145-53.
12. Dickstein K, Kjekshus J, et coll. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002; 360:752-60.
13. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et coll. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-7.
14. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et coll. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25:217-226.
15. Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M, et coll. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2007; 9(10):742-50.
16. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, et coll. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8(4):190-8.
17. Oparil S, Yarows SA, Patel S, et coll. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370(9583):221-9.
18. Parving HH, Lewis JB, Lewis EJ, et coll. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433-46.