

Utilisation d'une combinaison de médicaments inhibant l'angiotensine pour le traitement de la néphropathie diabétique

Marie-Sophie Lévesque^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Nicole Tremblay^{1,3}, B.Pharm., M.Sc.

¹ Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

² Pharmacienne, Centre de santé et de services sociaux Rimouski-Neigette, Rimouski (Québec) Canada;

³ Pharmacienne, Centre de santé et de services sociaux Drummond, Drummondville (Québec) Canada

Reçu le 5 septembre 2014; Accepté après révision par les pairs le 30 septembre 2014

Titre de l'article : *Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy*. N Engl J Med 2013;369:1892-903¹.

Auteurs : Fried L, Emanuele N, Zhang J, Brophy M, Conner T, Duckworth W et coll., pour le groupe d'étude VA NEPHRON-D.

Commanditaires : Merck, White House Station, NJ, États-Unis.

Cadre de l'étude : La néphropathie diabétique est la principale cause d'insuffisance rénale (IR) de stade terminal en Amérique². La protéinurie est utilisée comme marqueur de la progression de la maladie, en plus d'être en soi un facteur de risque du déclin de la fonction rénale³. Le blocage du système rénine-angiotensine (SRA) est le meilleur moyen de diminuer la protéinurie et ainsi de ralentir la progression la maladie⁴. Alors que l'on connaît bien l'action de protection du rein d'un agent seul ciblant ce système, l'idée a été émise qu'une combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec un antagoniste de l'angiotensine II (ARA) pourrait permettre un blocage plus complet du SRA^{5,6}. L'étude ALTITUDE a comparé l'utilisation d'un IECA ou d'un ARA seul par rapport à leur combinaison avec l'aliskiren pour des patients atteints de néphropathie diabétique et n'a pas pu démontrer d'effet néphroprotecteur⁷. Elle a été interrompue prématurément en raison d'un taux significativement plus élevé d'hyperkaliémie dans le groupe combinaison. L'étude ONTARGET évaluant l'utilisation d'un ARA seul ou en combinaison avec un IECA pour une population atteinte de diabète ou de maladie vasculaire athérosclérotique n'a également démontré aucun bienfait cardiovasculaire ni rénal⁸. Cette étude a aussi fait état d'un taux plus élevé d'hyperkaliémie dans le groupe combinaison. Par contre, les patients présentant une protéinurie secondaire au diabète étaient sous-représentés. Ainsi, l'étude VA NEPHRON-D a évalué l'efficacité et la sécurité de la combinaison d'un IECA et d'un ARA comparativement à l'utilisation d'un agent seul pour ralentir la progression de la protéinurie diabétique.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude multicentrique (32 centres pour vétérans), à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée avec placebo. Une stratification a été réalisée selon le site, le stade de l'IR, l'albuminurie et l'utilisation ou non d'une combinaison d'IECA et d'ARA au moment de l'inclusion dans l'étude. L'étude a été approuvée par les comités d'éthique.

Patients : L'étude comprenait des patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale chronique (IRC), dont le débit de filtration glomérulaire (DFGe) se situait entre 30 et 90 ml/min/1,73 m² et le ratio albumine-créatinine était supérieur ou égal à 300 mg/g (30 mg/mmol). Étaient exclus de l'étude les patients ayant une IR de cause non diabétique, un potassium sérique supérieur à 5,5 mmol/L, un traitement au sulfonate de polystyrène sodique, une intolérance connue à un IECA ou à un ARA et ceux ne pouvant pas cesser de prendre un médicament qui augmente le risque d'hyperkaliémie tel que les diurétiques épargneurs de potassium ou des médicaments bloquant le SRA.

Interventions : Les patients recrutés dans l'étude recevaient une dose de losartan de 50 mg une fois par jour pendant deux semaines, que l'on augmentait ensuite à 100 mg une fois par jour pendant 30 jours. Les patients dont la créatinine demeurait inférieure à 30 % de plus de sa valeur de base et qui affichaient un potassium sérique inférieur à 5,5 mmol/L étaient répartis aléatoirement pour recevoir le lisinopril ou le placebo. Les patients ont reçu une dose initiale de 10 mg, avec une augmentation toutes les deux semaines à 20 mg puis à 40 mg en l'absence d'effet indésirable grave, si le potassium sérique demeurait inférieur à 5,5 mmol/L et que la créatinine sérique n'augmentait pas de plus de 30 % par rapport à la valeur de base. Lorsque le patient atteignait une dose stable, il bénéficiait d'un suivi tous les trois mois. Les antihypertenseurs étaient ajustés afin de conserver une tension artérielle systolique entre 110 et 130 mmHg et une tension artérielle diastolique inférieure à 80 mmHg. Si le potassium sérique s'élevait à plus de 5 mmol/L, le régime et les diurétiques étaient ajustés.

Points évalués : Objectif primaire : mortalité, progression vers une IR de stade terminal (DFGe < 15 ml/min/1,73 m² ou besoin de dialyse chronique) ou diminution du DFGe (baisse ≥ 50 % du DFGe initial s'il était < 60 ml/min/1,73 m² ou baisse du DFGe initial ≥ 30 ml/min/1,73 m² s'il était ≥ 60 ml/min/1,73 m²). Objectif secondaire : progression vers une IR de stade terminal ou diminution du DFGe. Objectifs tertiaires : événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, hospitalisation pour une insuffisance

Pour toute correspondance : Marie-Sophie Lévesque, Centre de santé et de services sociaux Rimouski-Neigette, 150, avenue Rouleau, Rimouski (Québec) G5L 5T1, CANADA; Téléphone : 418 724-3000 poste 8451; Télécopieur : 418 724-8632; Courriel : marie-sophie.levesque.1@ulaval.ca

cardiaque ou accident vasculaire cérébral) et changements du DFGe et de l'albuminurie à un an. Objectifs d'innocuité : mortalité, effets indésirables graves, insuffisance rénale aiguë (IRA) (diminution du DFGe menant à une hospitalisation ou survenant durant une hospitalisation) et hyperkaliémie (potassium sérique > 6 mmol/L).

Résultats : Au total, 1448 patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe combinaison ou monothérapie. Les caractéristiques de base de la population, présentées dans le tableau I, étaient similaires dans les deux groupes. Alors que l'étude prévoyait un suivi minimal de deux ans, elle a dû être interrompue précocement après un suivi moyen de 2,2 ans pour des raisons de sécurité. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau II. Les objectifs primaires et secondaires des deux groupes n'ont démontré aucune différence statistiquement significative. Dans le groupe combinaison, on a constaté une diminution du DFGe chez 59 patients, 18 patients ont progressé vers une IR de stade terminal, et 55 sont décédés. Dans le groupe monothérapie, on a observé une diminution du DFGe chez 78 patients, 23 patients ont progressé vers une IR de stade terminal, et 51 sont décédés. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes en ce qui a trait aux événements cardiovasculaires et à la diminution du DFGe (2,7 ml/min/1,73 m² pour le groupe combinaison comparativement à 2,9 ml/min/1,73 m² pour le groupe monothérapie; $p = 0,17$). À un an, le ratio albumine-créatinine a significativement diminué dans le groupe combinaison (de 78,6 à 51,7 mg/mmol) comparativement au groupe monothérapie (de 82,9 à 70,1 mg/mmol) ($p < 0,001$). Pour ce qui est des objectifs d'innocuité, la survenue d'hyperkaliémie et d'IRA s'est avérée statistiquement significative. Le nombre exprimant les dommages (NNH: *number needed to harm*) s'élèverait donc à 18 pour l'hyperkaliémie et à 14 pour l'IRA. En effet, un patient sur 18 traités avec la combinaison pendant 2,2 années souffrirait d'hyperkaliémie, alors qu'on noterait un cas d'IRA sur 14 patients traités avec la même combinaison. Un total de 1274 effets indésirables graves dans le groupe monothérapie ont été rapportés contre 1539 dans le groupe combinaison, et cette différence était statistiquement significative ($p = 0,049$).

Tableau I. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude VA NEPHRON-D¹

| Caractéristiques | Losartan et placebo (N = 724) | LOSARTAN ET LISINOPRIL (N = 724) |
|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Âge (années) | 64,7 ± 7,7 | 64,5 ± 7,9 |
| Homme | 721 (99,6 %) | 715 (98,8 %) |
| Race blanche | 528 (72,9 %) | 523 (72,2 %) |
| Race noire | 173 (23,9 %) | 172 (23,8 %) |
| IC congestive | 110 (15,2 %) | 116 (16,0 %) |
| TA systolique (mmHg) | 137,0 ± 16,0 | 136,9 ± 16,5 |
| TA diastolique (mmHg) | 72,8 ± 9,9 | 72,5 ± 10,6 |
| Hémoglobine glyquée (%) | 7,8 ± 1,3 | 7,8 ± 1,2 |
| Créatinine sérique (µmol/L) | 132 ± 35 | 132 ± 35 |
| Potassium sérique (mmol/L) | 4,3 ± 0,5 | 4,3 ± 0,5 |
| DFGe (ml/min/1,73m ²) | 53,7 ± 16,2 | 53,6 ± 15,5 |
| 30,0 – 44,9 | 29,3 % | 31,9 % |
| 45,0 – 59,9 | 32,7 % | 30,9 % |
| ≥ 60,0 | 38,0 % | 37,2 % |
| Ratio albumine-créatinine (mg/mmol) | 86,2 | 84,2 |
| IECA | 510 (70,4 %) | 482 (66,6 %) |
| ARA | 118 (16,3 %) | 141 (19,5 %) |
| Combinaison d'IECA et d'ARA | 37 (5,1 %) | 42 (5,8 %) |
| Diurétiques | 508/723 (70,3 %) | 516/724 (71,3 %) |
| Bloqueur des canaux calciques | 413/723 (57,1 %) | 429/723 (59,3 %) |
| Bêta-bloqueur | 497/723 (68,7 %) | 506/724 (69,9 %) |
| Alpha-bloqueur | 158/723 (21,9 %) | 152/724 (21,0 %) |

Les données sont présentées sous forme de n (%) ou moyenne ± écart-type

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IC : insuffisance cardiaque; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; TA : tension artérielle

Grille d'évaluation critique

| |
|---|
| LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES? |
| Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir le lisinopril ou le placebo. Une stratification selon le site, le stade de l'IR, l'albuminurie et l'utilisation ou non d'une combinaison d'IECA et d'ARA au moment de l'inclusion dans l'étude a été réalisée. |
| Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI/NON. Les conclusions de l'étude tiennent compte des 1448 patients ayant participé à l'étude. Cependant, tous les patients n'ont pas pu bénéficier du suivi minimal de deux ans en raison de l'arrêt prématuré de l'étude. |
| Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Les patients ont été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis initialement. |
| Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. Il est spécifié que l'étude a été réalisée à double aveugle. Les patients ont été répartis à leur insu dans le groupe lisinopril ou placebo. Tout le personnel travaillant auprès d'eux ignorait aussi leur assignation. |
| Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. La répartition aléatoire a été réalisée de manière à répartir les patients de façon égale entre les deux groupes selon le DFGe, la protéinurie, le site et l'utilisation ou non d'une combinaison d'IECA et d'ARA au moment de l'inclusion dans l'étude. |
| Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI/NON. Pour exclure la possibilité que l'effet du traitement à l'étude soit lié au contrôle de la tension artérielle, les deux groupes devaient maintenir un contrôle similaire de leur tension artérielle, soit une tension systolique entre 110 et 130 mmHg et une tension diastolique inférieure à 80 mmHg. Au terme de l'étude, cet aspect avait été respecté, puisqu'on a noté une tension artérielle un peu plus basse, soit de 2 mmHg, dans le groupe recevant la combinaison. Les autres problèmes liés au diabète et à l'IR (hyperglycémies, anémies, etc.) devaient être traités par le médecin habituel du patient selon les lignes directrices en vigueur. Cependant, ces traitements ne faisaient pas l'objet d'un cadre strict, et les valeurs obtenues n'ont pas été dévoilées. |
| QUELS SONT LES RÉSULTATS? |
| Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? La combinaison d'IECA et d'ARA a démontré une tendance à diminuer la progression de l'IR, particulièrement pour ce qui est de l'objectif secondaire (14,0 % d'événements dans le groupe monothérapie contre 10,6 % dans le groupe combinaison; risque relatif [RR] 0,78; $p = 0,10$). L'effet était surtout présent après 6 à 12 mois de traitement, mais ne persistait pas avec le temps. Si l'étude n'avait pas été interrompue, les résultats n'auraient probablement pas été significatifs. De plus, la combinaison d'IECA et d'ARA a entraîné une augmentation statistiquement significative des effets indésirables. L'IRA était l'effet indésirable le plus fréquent (11 % dans le groupe monothérapie contre 18 % dans le groupe combinaison; $p < 0,001$), et les hyperkaliémies ont plus que doublé dans le groupe combinaison par rapport au groupe monothérapie (4,4 % contre 9,9 %; $p < 0,001$). |
| Quelle est la précision de l'effet évalué? L'intervalle de confiance à 95 % était relativement étroit. Le fait qu'on ait mis fin prématurément à l'étude a pu diminuer la précision des résultats. |
| LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES? |
| Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? OUI/NON. Les résultats de cette étude multicentrique réalisée aux États-Unis peuvent s'appliquer aux Nord-Américains. Par contre, il importe de rappeler que les patients dont la DFGe était inférieure à 30 n'étaient pas inclus dans l'étude, alors qu'ils constituent une population importante suivie en clinique. De plus, la presque totalité des participants étaient des hommes (99 %) et 24 % étaient de race noire. |
| Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? OUI. La mortalité et la morbidité ont été prises en compte dans l'analyse ainsi que la sécurité du traitement à l'étude. Comme la survenue d'effets indésirables avait plus d'« impacts » cliniques et surpassait les bienfaits liés à la combinaison du traitement, les auteurs ont conclu qu'il valait mieux renoncer à la combinaison. |
| Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? NON. Les avantages obtenus ne sont pas statistiquement significatifs. Ils ne sont pas non plus cliniquement significatifs. La survenue d'hyperkaliémie et d'IRA en clinique est beaucoup plus préoccupante que les améliorations possibles de la fonction rénale. |

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IRA : insuffisance rénale aiguë; IR : insuffisance rénale; RR : rapport de risque

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude VA NEPHRON-D'

| | Losartan + placebo (N = 724) | Losartan + lisinopril (N = 724) | Rapport de risque losartan + lisinopril (IC 95 %) | p |
|--|---------------------------------|------------------------------------|--|--------|
| Objectif primaire | | | | |
| Mortalité, progression vers une IR de stade terminal ou diminution du DFGe | 152 (21,0 %) | 132 (18,2 %) | 0,88 (0,70 – 1,12) | 0,30 |
| Objectif secondaire | | | | |
| Progression vers une IR de stade terminal ou diminution du DFGe | 101 (14,0 %) | 77 (10,6 %) | 0,78 (0,58 – 1,05) | 0,10 |
| Objectif tertiaire | | | | |
| Évènements cardiovasculaires | 136 (18,8 %) | 134 (18,5 %) | 0,97 (0,76 – 1,23) | 0,79 |
| Objectifs d'innocuité | | | | |
| Mortalité | 60 (8,3 %) | 63 (8,7 %) | 1,04 (0,73 – 1,49) | 0,75 |
| Effets indésirables graves | 380 (52,5 %) | 416 (57,5 %) | NA | 0,06 |
| Hyperkaliémie | 32 (4,4 %) | 72 (9,9 %) | 2,8 (1,8 – 4,3) | <0,001 |
| IR aiguë | 80 (11,0 %) | 130 (18,0 %) | 1,7 (1,3 – 2,2) | <0,001 |

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IR : insuffisance rénale

Discussion

L'élaboration de cette étude multicentrique, contrôlée, à double insu représente une force de cette étude. Les deux groupes séparés aléatoirement étaient comparables, et l'analyse en intention de traiter a permis d'offrir des résultats qui se rapprochent davantage de la réalité. L'utilisation du losartan à 100 mg plutôt qu'un IECA était justifiée, puisque l'efficacité de ce médicament avait été démontrée dans le groupe de population à l'étude⁶. Le contrôle de la tension artérielle était similaire dans les deux groupes, un facteur qui prétait à confusion dans d'autres études^{5,9}. La présence d'hommes à 99 % dans l'étude peut faire douter de l'applicabilité des résultats aux femmes. De plus, l'inclusion à 24 % d'individus de race noire a probablement influencé les résultats. En effet, il est reconnu que les gens de race noire ont une tension artérielle plus élevée et qu'ils sont plus résistants aux effets des IECA et des ARA¹⁰. Une analyse de sous-groupe a permis de constater que les avantages tirés de la combinaison étaient plus importants pour la population de race blanche incluse dans l'étude, mais cette différence n'est pas significative ($p = 0,12$). En outre, l'hyperkaliémie était prise en compte dans les résultats si le potassium sérique dépassait le taux de 6, alors qu'en pratique, une valeur supérieure à 5 est plutôt significative. Avec une définition plus rigide, on aurait constaté un nombre d'hyperkaliémies encore plus élevé. De plus, un suivi serré a permis de prendre des mesures pour corriger la kaliémie supérieure à 5. Dans la pratique, avec un monitoring moins fréquent, on pourrait observer des hyperkaliémies encore plus importantes. Finalement, la définition d'IRA relative à l'augmentation de la créatinine n'était pas claire dans l'étude. Comme il s'agissait d'un effet indésirable très important, il aurait été intéressant d'en connaître l'intensité.

L'étude VA NEPHRON-D a permis de répondre à une question importante qui subsistait dans la littérature médicale. En effet, les études IDNT et RENAAL avaient permis de démontrer que l'utilisation d'un ARA pour une population atteinte de diabète de type 2 et de protéinurie permettait de ralentir de façon significative l'atteinte rénale, indépendamment de l'effet antihypertenseur^{5,6}. L'étude

COOPERATE avait démontré qu'une combinaison d'IECA et d'ARA pour une population souffrant de protéinurie non diabétique pouvait diminuer la protéinurie de 50 %¹¹. Par contre, des doutes ont été soulevés concernant la fiabilité de ses résultats, et sa publication dans *The Lancet* a été retirée^{12,13}. L'étude ONTARGET incluant 25 620 participants portait sur cette même combinaison pour une population exposée à un risque élevé de maladie cardiovasculaire dans sa sous-étude sur les répercussions rénales. Les données ont montré que, malgré une réduction de la protéinurie, la combinaison était globalement nuisible pour le rein⁸. En effet, 14,5 % d'évènements primaires (augmentation du double de la créatinine, besoin de dialyse ou mort) sont survenus dans le groupe combinaison contre 13,4 % dans le groupe monothérapie ($p = 0,38$). Il était donc possible de croire que la protéinurie n'était pas un facteur de risque suffisant à lui seul pour prédire l'effet sur la progression de l'insuffisance rénale. Par contre, alors que les patients atteints de protéinurie diabétique sont ceux qui bénéficient le plus du blocage du SRA, ils étaient peu représentés dans ONTARGET¹⁴. L'étude de VA NEPHRON-D a donc permis de confirmer la place de la combinaison pour cette population. La combinaison d'IECA et d'ARA n'a pas apporté de bienfaits statistiquement significatifs pour les diabétiques de type 2 atteints de néphropathie. Les effets indésirables survenus de façon significative dans l'étude surpassaient largement les minces avantages. On pourrait être tenté de croire qu'un blocage plus complet du SRA permettrait une meilleure protection rénale, alors que ce n'est pas le cas. En bloquant le SRA à deux endroits, le rein ne peut plus compenser l'éventuelle perte de perfusion en situation de diminution de volume en réabsorbant plus de sodium et en sécrétant plus d'aldostérone. L'IRA ainsi provoquée amène une progression de l'IRC. Somme toute, ce risque est plus important que le gain engendré par la baisse de la protéinurie. Les résultats de l'étude vont donc dans le même sens que ceux des études ALTITUDE et ONTARGET^{7,8}.

Les résultats de cette étude ne changeront pas vraiment la pratique clinique. Avant la parution de cette étude, les guides cliniques de l'association *Kidney Disease: Improving*

Global Outcomes (KDIGO) 2012 ne recommandaient pas la combinaison d'IECA et d'ARA pour prévenir la progression de l'IRC à cause du manque de données pour appuyer cette pratique¹⁵. On peut maintenant conclure que cette combinaison comporte plus de risques que de bienfaits.

Conclusion

En somme, l'étude VA NEPHRON-D a permis de clore le débat sur la possibilité qu'un blocage supplémentaire du SRA puisse permettre une meilleure protection rénale. L'utilisation de la combinaison d'IECA et d'ARA ferait craindre un risque accru d'hyperkaliémie ou d'IRA. La survenue de ces effets indésirables serait d'autant plus préoccupante si ces agents étaient utilisés en clinique avec un suivi beaucoup moins rigoureux.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

L'article a été fait dans le cadre du cours Information sur les médicaments basée sur la preuve (PHA-6074) à la maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

Références

1. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W et coll. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.
2. Diabète Québec. Le diabète, la néphropathie diabétique et la clinique pré-dialyse. [en ligne] http://www.diabete.qc.ca/html/vivre_avec_diabete/clinique_pre-dialyse.html (site visité le 18 septembre 2014).
3. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S et coll. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.
4. Palmer BF. Supratherapeutic doses of angiotensin receptor blockers to decrease proteinuria in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008;28:381-90.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB 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, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et coll. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
7. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD et coll. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
8. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J et coll. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
9. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G et coll. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3027-37.
10. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1995;8:189-92.
11. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. 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.
12. Retraction-Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1226.
13. Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JFE. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008;371:1575-6.
14. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et coll. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
15. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 3: Management of progression and complications of CKD. Kidney Int Suppl* 2013;3:73-90.