

심혈관 질환에서 안지오텐신 II 수용체 차단제의 최근 논점들

윤현주, 김계훈

전남대학교병원 순환기내과

Current Issues on the Angiotensin II Receptor Blocker in Cardiovascular Disease

Hyun Ju Yoon, MD, Kye Hun Kim, MD

Department of Cardiology, Chonnam National University Hospital,
Gwangju, Korea

ABSTRACT

To reduce cardio-cerebro-vascular and renal morbidity and mortality, the current guidelines on the treatment of hypertension recommend evaluating and managing total cardiovascular risks of the patient with hypertension, not just focused on reducing blood pressure itself. In this point of view, the angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) are considered to be ideal drugs in the treatment of hypertension, because the angiotensin II plays a pivotal role in every stage of cardiovascular disease continuum. Many studies have shown that the ARBs were not only effective in lowering blood pressure, but also had another role in reducing morbidity and mortality of heart failure, myocardial infarction, stroke, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, and the recurrence of atrial fibrillation, so called beyond blood pressure lowering effects or pleiotropic effects. However, these favorable effects of ARBs are counter-balanced by some debating issues, myocardial infarction paradox or cancer risk. Furthermore, the issue whether ARBs could replace the role of ACEIs in the treatment of cardiovascular diseases is not resolved yet. Because there have been no randomized studies proving the ARBs are better than ACEIs in terms of cardiovascular morbidity or mortality, the current status of the role of ARBs are an reasonable alternative of ACEIs. In this review, the current issues and status of ARBs will be discussed.

(J Korean Soc Hypertens 2012;18(1):17-23)

Key Words: Angiotensin receptor antagonists; Cardiovascular diseases

서론

안지오텐신 II는 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system, RAS)의 주요한 최종 산물로 안지오텐신 II type

1 (angiotensin II type 1, AT1) 수용체에 결합하여 혈관 수축, 신세뇨관에서 나트륨 흡수 증가, 수분 저류, 내피세포 기능 저하, 산화적 스트레스 증가, 조직의 섬유화 및 콜라겐 침착 증가 등의 효과를 통해 심혈관 질환 연속체(cardiovascular disease continuum)의 다양한 시점에서 심혈관 질환의 발생이나 진행에 중심적인 역할을 하는 매개체로 알려져 있다. 안지오텐신 II 수용체 차단제(angiotensin II receptor blocker, ARB)는 RAS의 AT1 수용체에 대한

논문접수일: 2011.12.14, 수정완료일: 2012.2.10, 게재승인일: 2012.2.14

교신저자: 김계훈

주소: 광주광역시 동구 제봉로 42번지 전남대학교병원 순환기내과

Tel: 062) 220-6248, Fax: 062) 223-3105

E-mail: christiankyehun@hanmail.net

생리적인 차단을 통해 탁월한 강압 효과와 적은 부작용으로 현재 고혈압의 치료에서 가장 널리 쓰이는 약제이다. 또한 ARB는 혈압 강하 효과 이외에도 항동맥경화 효과, 내피세포 기능 개선, 항산화 효과, 섬유화 억제, 항염증 효과 등 다양한 다른 효과들(pleiotropic effects)을 통해 심부전, 심근경색(myocardial infarction), 심방세동 등 다양한 심혈관 질환의 치료에서도 좋은 임상 결과들이 입증되고 있다.

그러나 ARB의 이러한 다양한 이점에도 불구하고 아직까지 ARB가 심혈관 질환 사고의 예방이나 치료에서 전 환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)보다 우월하다는 연구 결과들이 아직까지 없으며, ARB의 사용이 오히려 심근경색을 증가시킨다는 소위 ARB-심근경색 패러독스 논란과 암 발생 빈도의 증가 논란 등으로 그 안정성에 대한 우려가 제기되기도 하였다. 따라서 다른 대규모 임상 결과들의 뒷받침이 있기 전까지 ARB는 고혈압을 제외한 다른 심혈관 질환에서는 ACEI의 사용이 어려운 경우에 유용한 대체 약제로 생각하는 것이 바람직할 것이다.

여기에서는 최근 다양한 연구들에 의하여 입증된 ARB의 혈압 강하 효과 이외의 심혈관 보호 효과 및 추가적인 효과들에 검토해 보고, ARB의 사용에 대해 문제로 제기된 논점들에 대한 최근까지의 결과들을 살펴보고자 한다.

안지오텐신 II 수용체 차단제의 혈압 강하 이외의 효과들

1. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 신장 보호 효과

혈압 조절 이외에 가장 알려진 ARB의 효과는 당뇨병성 신장 질환에서 신장 보호 효과이다.¹⁾ The Irbesartan Microalbuminuria Type 2 Diabetes in Hypertensive Patients 연구 결과는 2형 당뇨병과 미세알부민뇨를 가진 환자에서 ARB 제제 중 하나인 irbesartan이 육안적 단백뇨 및 명백한 신부전으로의 진행을 늦추는 것을 보여 주었고,²⁾ losartan을 이용한 연구에서도 당뇨병성 신장병의 진행을 늦추는 효과를 나타내었다.³⁾ ARB와 ACEI 모두 단백뇨

를 줄이는 효과를 갖는 것으로 알려져 있는데, 이들 약제의 복합 처방이 신장 보호에 더 효과적이지에는 논란이 있다. The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) 연구에서는 ACEI인 ramipril과 ARB 제제인 telmisartan을 사용하여 55세 이상의 고위험군(동맥경화성 혈관 질환 또는 당뇨병으로 인한 표적기관 손상이 있는 환자)을 대상으로 25,620명의 환자들을 ramipril 10 mg (n = 8,576)과 telmisartan 80 mg (n = 8,542) 또는 두 약제 복합 처방군으로 (n = 8,502) 무작위 배정하여 비교하였다. 신기능과 단백뇨에 대한 추적 관찰 결과 ARB와 ACEI의 단독 처방에 있어 신기능 등의 변화(composite of dialysis, creatinine doubling, and death)에 큰 차이는 없었지만 복합 처방에 있어서는 기대에 미치지 못하는 결과를 나타내었다. 이 연구자들은 혈관 질환의 발병 가능성이 높은 고위험군 환자에서 ARB와 ACEI의 신장에 미치는 결과가 비슷한 정도이며 병합 요법이 부가적인 이득을 주지 않는다고 주장하였다.^{4,5)} 그러나 이 연구군이 심혈관 질환과 당뇨병을 가진 고혈압 환자 중심으로 설계되어 ONTARGET 연구의 결과를 단백뇨가 심하거나 신기능 저하가 수반된 만성 신부전 환자들에게 그대로 확대 적용하기에는 무리가 있다는 주장도 제기되고 있다.^{6,7)}

2. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 심혈관계 합병증 예방 효과

Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) 연구는 좌심실비대가 있는 고혈압 환자를 대상으로 losartan과 atenolol을 비교하였는데 비슷한 혈압 강하 효과에도 불구하고 losartan이 atenolol에 비해 뇌졸중 발생을 감소시켰고,⁸⁾ Study of Cognition and Prognosis in the Elderly 연구에서는 노인 고혈압 환자에서 candesartan이 위약에 비교하여 비치명적 뇌졸중 발생을 유의하게 감소시켰으며,⁹⁾ Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study 연구에서는 candesartan이 위약과 비교하여 급성 뇌졸중 후 심혈관계 사고, 뇌혈관계 사고를 비롯한 누적사고의 발생률을 유의하게 감소시켰다.¹⁰⁾ ACEI를 사용할 수 없는 환자들을 대상으로 한 Candesartan in Heart

Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) alternative에서는 candesartan군이 위약군에 비해 의미 있게 심혈관계 사망 또는 심부전으로 인한 입원율을 감소시켰다.¹¹⁾ The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) 연구에서는 valsartan 투여로 심부전에 의한 이환율이 감소되었다.¹²⁾ ACEI와 ARB의 병합 치료에 대한 CHARM-Added 연구와 Val-HeFT 하위 분석에서는 아직 논란의 여지가 있다.¹³⁾

Add-on Effects of Valsartan on Morbi-Mortality (Kyoto Heart) 연구는 고위험군 3,000명 이상의 피험자를 valsartan과 non-ARB를 사용하여 평균 43개월 동안 추적 관찰하였는데 뇌졸중의 발생 및 재발, 일과성 뇌허혈 발작 (transient ischemic attack), 협심증, 심근경색, 심부전, 신기능 저하, 대동맥의 박리성 동맥류 발생 등을 포함한 심혈관계 합병증 발생을 확인하였을 때 협심증과 뇌졸중 발생률이 valsartan 투여군에서 더 낮았으며, 당뇨병 발생률도 의미 있게 낮았다. 결론적으로, 양 군의 혈압 조절 효과는 비슷하였으나 심혈관 사건의 발생은 valsartan군에서 유의하게 감소하는 결과를 보여 주었다.¹⁴⁾

동양인을 대상으로 한 Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart) 연구는 관상동맥 질환이나 심부전을 동반한 3,000명 이상의 고혈압 환자를 대상으로 고혈압 표준 요법에 valsartan을 추가하여 심혈관계 사건 발생을 39%나 유의하게 감소시켰음을 보여 주었다. 특히 뇌졸중과 협심증 또는 심부전으로 인한 입원율, 박리성 대동맥류(dissecting aortic aneurysm) 발생률을 유의하게 낮추는 효과가 있었다.¹⁵⁾

The Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) 연구에서는 5,770명의 전벽 급성 ST 분절 상승 심근경색증 환자, 재경색, 또는 급성기에 심부전을 동반한 고위험군 심근경색증 환자에서 captopril과 losartan의 효과를 평균 2.7년 추적 관찰하였는데 captopril군에서 losartan군보다 낮은 사망률을 보였으며, 돌연 심장사 또는 소생된 심정지 발생률에 있어서도 낮은 경향을 보였다. 그러나, 치명

적 또는 비치명적 재경색 또는 전체 입원률에 있어서는 차이가 없었다. 반면에 기침, 혈관 부종, 발진 및 미각 장애와 같은 부작용으로 인해 약제 투여를 중단한 환자의 비율은 losartan을 투여받은 군에서 captopril군에 비해 유의하게 낮았다.¹⁶⁾ The Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) 연구는 급성 심근경색증 발생 후 10일 이내에 심부전증이 발생한 14,808명의 환자에서 24.7개월 동안 valsartan과 captopril 및 이 두 약제의 병합 요법의 효과를 비교하였다. 세 군 간에 사망률의 차이가 없었으며, 심혈관계 사망, 심근경색증의 재발, 또는 심부전으로 인한 입원률에서도 차이는 없어서 valsartan이 captopril과 동등한 효과를 갖는 것으로 비열등성 비교에서 입증되었다. 부작용에 있어서는 두 약제의 병합 요법을 시행 받은 군에서 약제 관련 유해 사례의 발생률이 가장 높았으며, 단독 요법을 시행 받은 군에서는 저혈압과 신기능 저하가 valsartan군에서 더 흔하였으며, 기침, 발진, 미각 장애는 captopril군에서 더 흔히 발생하였다. VALIANT 연구에 등록된 환자를 대상으로 동맥경화 사건의 발생률을 비교하였을 때 재경색률은 valsartan군과 captopril군에서 유사하였다.¹⁷⁾ OPTIMAAL 연구와 VALIANT 연구 모두 급성 심근경색증 환자에서 ARB의 ACEI에 대한 우월성을 입증하지는 못하였지만, VALIANT 연구를 통해 ARB가 급성 심근경색증 후 사망률 및 심근경색증의 재발률을 감소시키는데 ACEI와 동등한 효과를 입증하였고, OPTIMAAL 연구에 사용되었던 losartan의 용량이 상대적으로 적었던 점을 고려한다면 급성 심근경색증 환자에서 ACEI와 유사한 임상 경과의 개선 효과를 기대할 수 있을 것이다.

3. 기타 안지오텐신 II 수용체 차단제의 부가적인 효과

위에서 언급한 ARB의 부가적인 효과 외에도 몇 가지 연구들이 발표되고 혹은 진행되고 있는데 그 중 US Department of Veterans Affairs system에서 시행한 500만 명의 자료를 분석한 결과 ARB를 복용하는 환자는 다른 항고혈압제를 복용하는 환자보다 알츠하이머병의 발병률이 35-40% 더 낮다는 자료가 보고되기도 하였다.¹⁸⁾

ARB 중 candesartan은 편두통을 예방하는 효능이 있음이 발표되었고, 이 연구에서 ARB는 위약과 비교했을 때 더 tolerability한 특성을 가지고 있었다.¹⁹⁾ 또한 ACEI 또는 ARB의 투여가 심방세동의 발생에 미치는 효과에 대한 메타분석 연구 결과를 살펴보면 특히 좌심실 기능 부전이 있거나 좌심실 비대가 있는 환자에서 심방세동의 발생을 감소시키는 데 효과적이라고도 보고하고 있다.²⁰⁾

안지오텐신 II 수용체 차단제와 심근경색 패러독스

안지오텐신 II의 기능은 AT1 수용체를 통해서 혈관 수축, 교감 신경자극 및 알도스테론 분비, 나트륨 저류, 심근과 혈관 세포 증식 등 일으키는 반면 AT2 수용체는 혈관 확장 등의 효과를 나타내는데, 이론적으로 ARB는 AT1의 부정적인 효과는 줄이고 AT2의 좋은 효과를 유지시킬 수 있어서 ACEI보다 우월한 기능이 기대되었다. 그러나 CHARM alternative와 Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial 연구에서 ARB가 심근경색증 발생의 위험도를 증가시키는 임상적 결과를 바탕으로 Strauss 등²¹⁾은 새로이 ARB의 메타분석 연구로 54,050명의 데이터를 분석한 결과 심근경색의 위험도가 8% ($p = 0.03$) 증가된다는 ARB-심근경색 패러독스를 제기하였다.²²⁾ 심근경색 패러독스의 기전으로는 ARB에 의해 AT1 수용체가 차단되고 증가된 안지오텐신 II에 의해 AT2 수용체가 지속적으로 자극되면 matrix metalloproteinase-1의 분비가 증가하여 죽상경화반 파열의 위험을 증가시킬 수 있다는 것이다.^{21,23)} 하지만 이들의 주장은 이들의 분석에 포함된 연구가 ARB에 대한 모든 연구들, 특히 ARB가 좋은 결과를 보였던 연구들이 제외되었으며, 이러한 연구들을 포함한 다른 메타분석에서는 ARB가 심근경색의 위험을 증가시키지 않는다는 결과들이 보고되면서 가설이나 논쟁거리로 남아왔다.²⁴⁾ 최근 대규모 임상 연구인 ONTARGET trial에서 관동맥 질환 또는 당뇨병이 동반된 고혈압 환자들을 대상으로 ramipril, telmisartan, ramipril과 telmisartan combination의 세 그룹으로 나누어 추적 관찰한 결과 심혈관계 질환의 사망률, 심근

경색, 뇌경색, 심부전으로 인한 입원율에서 세 군 간에 유의한 차이가 없음이 보고되면서 심근경색 패러독스의 논란이 줄어들기 시작하였고, ONTARGET을 포함한 the Losartan Heart Failure Survival Study (Evaluation of Losartan in the Elderly I/II), OPTIMAAL, VALIANT, the Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril 연구들의 메타분석에서도 심근경색증의 발생 빈도와 심혈관 질환에 의한 사망률이 통계학적으로 차이가 없었으며 다른 여러 메타분석에서도 유사한 결과를 얻게 되어 ARB-심근경색 패러독스는 nonsense라는 주장까지 나오게 되었다.²⁵⁻²⁷⁾ 하지만 ONTARGET 연구에서도 통계적인 유의성이 검증되지는 않았으나 telmisartan군에서 ramipril 군보다 7% 정도 심근경색이 더 발생하는 경향을 보여준 사실을 고려한다면, 심혈관 질환의 고위험군 환자에서 심근경색증 예방에 있어 ARB가 ACEI에 비해 우월하다고 할 수는 없을 것으로 판단된다. 더구나 최근 Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention trial의 결과에서 ARB가 위약군에 비해 제2형 당뇨병 환자에서 microalbuminuri의 발생을 지연시킬 수 있으나 심근경색을 포함한 치명적인 심혈관 사고가 유의하게 많이 발생되어 고위험군 환자에서 ARB의 안정성과 ARB-심근경색 패러독스가 다시 논란거리로 대두되고 있다.²⁸⁾

안지오텐신 II 수용체 차단제의 암 발병에 대한 의혹

2010년 6월 Lancet Oncology에는 68,402명의 환자를 대상으로 ARB의 효과를 분석하여(5개 메타분석) 결론적으로 ARB 제제는 발암 유발 가능성이 있으며 특히 telmisartan은 고형암 중에서도 폐암을 더 많이 유발할 위험이 높다는 내용이 보고되었다.²⁹⁾ 이는 CHARM 연구를 통해 candesartan 투약군에서 치명적인 암 발생이 유의하게 증가했다고 보고된 이후, ARB의 안전성, 특히 발암 가능성에 대한 의문이 제기되어 Sipahi 등²⁹⁾에 의해 ARB에 관한 무작위 통제 임상 연구(randomized controlled trial, RCT)에 관한 자료를 수집하여 메타분석을 시행하여 ARB가 실제로 암 발생 위험을 증가시키는지 조사

한 것이었다. 안지오텐신 II는 AT1 수용체와 AT2 수용체에 작용하여 각각 다른 생리작용을 나타내는데 ARB 약물이 AT1 수용체만 강하게 억제함으로써 AT2 수용체는 오히려 자극을 받아 발암성 세포 증식을 촉진할 것이라고 발암기전을 제시하였다. 이 분석에서는 새로운 암의 발생을 primary outcome, 특정 장기 고형암의 발생과 암으로 인한 사망을 secondary outcome으로 정의하였는데, 새로운 암 발생 위험은 위약군에 비해 ARB군에서 유의하게 더 높았고, 전립선암이나 유방암에서는 유의한 차이를 발견할 수 없었으나, 폐암 발생 위험은 위약에 비해 ARB군에서 유의하게 더 높았고 암으로 인한 사망에서는 위약과 유의한 차이가 없었다.

ARB의 암 발병에 대한 의혹이 제기되면서 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 기존의 분석을 재검토하는 작업이 진행되었다. Medline, Scopus, Cochrane 데이터베이스에서 현재 임상에서 사용 중인 7가지 ARB에 관한 RCT를 검색하여 총 2,057건을 수집하고, 적합한 9건(새로운 암 발생 보고가 포함된 연구 5건, 특정 암에 관한 보고가 포함된 연구 5건, 암으로 인한 사망에 관한 자료가 포함된 연구 8건)의 연구를 분석 대상에 포함시켰다. Sipahi 등²⁹⁾의 분석의 대상이 된 연구들의 평균 나이는 pre-hypertension에 속한 환자를 대상으로 진행된 Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) 연구만 평균 연령이 48세로 젊은 편이었고, 나머지 LIFE, ONTARGET, Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with Cardiovascular Disease, the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS)는 약 66세였다.^{8,30-32)} 암 자체가 장기간에 걸친 잠복기를 가진 희귀 이상 반응이기 때문에, 이들 연구 중 추적 조사 기간이 단기간인 것은 신뢰하기 어렵다는 의견도 제기되었다. PRoFESS와 TROPHY 연구는 평균 연구 기간이 대략 2-3년 사이였고, 이외 3개 연구는 4년 이상이었다. 메타분석을 통한 결과는 평가지표까지 취합하여 분석했기 때문에 통계적으로 검증되기 어렵고, 임상 자료에 대한 접근이 메타분석에서는 제한되어 있기 때문에 문헌으로 출간된 통계치만 합산하여 연관성

만 분석한 자료는 인과관계를 규명하지 못할 뿐만 아니라 흡연 및 이상 반응 발생까지 소요된 시간을 포함한 중요 인자에 대한 분석도 할 수 없기 때문에 내재적 한계가 있다.³³⁾ FDA의 메타분석에서는 임의 표본을 대상으로 ARB와 다른 약을 비교 실험한 결과 ARB를 투여한 환자에서 새로운 암의 발생, 암과 관련된 죽음, 유방암, 폐암 또는 전립선암 등이 발생한다는 증거를 찾기 어렵다고 하였다. 확실한 것은 암을 주요 평가지표로 전향적 연구가 진행되어야 알 수 있을 것이나, 현 ARB 계열의 항고혈압제들을 복용한 환자들에게서 발암률이 증가할 수 있음을 시사한 연구 사례들은 근거가 불충분하며 암 위험 증가와 연관성이 없다는 결론을 도출하였다.

결론

RAS가 많은 심혈관 질환의 병태생리에서 중요한 역할을 하기 때문에 ACEI나 ARB에 의한 RAS의 차단은 다양한 심혈관 질환을 갖는 환자들의 예후를 개선시킬 수 있음이 많은 연구들을 통해 입증되고 있다. ACEI가 주로 기침으로 기인하는 불내성(intolerance)으로 그 사용에 문제가 되는 경우가 적지 않은 반면, ARB는 탁월한 순응도로 고혈압 등 일부 질환에서는 일차 약제로, 또한 다른 심혈관 질환들에서는 ACEI의 효과적인 대체제가 되었다. 그러나 ARB가 ACEI보다 심혈관 질환의 치료에서 우월하다는 임상 연구는 아직 없으며, ARB-심근경색 패러독스에 대한 문제가 아직도 완전히 해결되었다고 보기는 어렵다. 따라서 현 시점에서 ARB는 고혈압 등 일부 질환에서는 일차적 선택제로, 나머지 심혈관 질환에서는 ACEI를 사용할 수 없는 경우의 유용한 대체제로 생각하는 것이 바람직하다 하겠다. ARB와 ACEI의 병합 요법은 대부분의 경우에서 단독 요법에 비해 추가적인 이점을 보이지 못하고 있으므로 일부 당뇨병성 신질환 환자에서 단백뇨의 감소를 위해 사용되는 경우를 제외하고는 추천되지 않으며, 병합 요법이 꼭 필요한 경우에도 신기능과 칼륨 수치에 대한 주의 깊은 추적 관찰이 필요하다.

References

- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:2026-33.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Amner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8.
- Ruilope LM, Segura J. Losartan and other angiotensin II antagonists for nephropathy in type 2 diabetes mellitus: a review of the clinical trial evidence. *Clin Ther*. 2003;25:3044-64.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. 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.
- Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Dual RAS therapy not on target, but fully alive. *Nephron Clin Pract*. 2010;116:c137-42.
- Kim MJ. Does dual renin-angiotensin system blockade therapy have still value in the management of chronic kidney disease with proteinuria after ONTARGET study? *J Korean Soc Hypertens*. 2010;16:6-13.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de 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.
- Doggrell SA; SCOPE (Study of Cognition and Prognosis in the Elderly) and ACCESS (evaluation of acute candesartan cilexetil in stroke survivors) Trials. Candesartan for the prevention and treatment of stroke - results of the SCOPE and ACCESS trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:687-90.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003;34:1699-703.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
- Reed SD, Friedman JY, Velazquez EJ, Gnanasakthy A, Califf RM, Schulman KA. Multinational economic evaluation of valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. 2004;148:122-8.
- McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME, Granger CB, Hainer J, Michelson EL, et al. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Am Heart J*. 2006;151:985-91.
- Sawada T, Yamada H, Dahlof B, Matsubara H; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J*. 2009;30:2461-9.
- Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007;369:1431-9.
- Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002;360:752-60.
- McMurray J, Solomon S, Pieper K, Reed S, Rouleau J, Velazquez E, et al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:726-33.
- Li NC, Lee A, Whitmer RA, Kivipelto M, Lawler E, Kazis LE, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ*. 2010;340:b5465.
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:65-9.
- Cuspidi C, Negri F, Zanchetti A. Angiotensin II receptor block-

- ers and cardiovascular protection: focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:67-73.
21. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation.* 2006;114:838-54.
22. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022-31.
23. Hall AS, Strauss MH. More about the “ARB MI paradox”. *Heart.* 2007;93:1011-4.
24. Tsuyuki RT, McDonald MA. Angiotensin receptor blockers do not increase risk of myocardial infarction. *Circulation.* 2006;114:855-60.
25. Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension: rationale and design. *Blood Press.* 1998;7:176-83.
26. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley 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.
27. 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.
28. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;364:907-17.
29. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010;11:627-36.
30. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354:1685-97.
31. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. 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;372:1174-83.
32. Diener HC. The PRoFESS trial: future impact on secondary stroke prevention. *Expert Rev Neurother.* 2007;7:1085-91.
33. Kuwajima I. The appropriate interpretation of recent clinical trials: how to read RCT in the era of advertizing-based medicine. *J Korean Soc Hypertens.* 2011;17:1-9.