

AMCoR

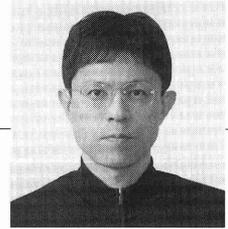
Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (2011.01) 31巻1号:13～19.

【患者背景を考慮した配合剤の使い分けと位置づけ】
患者背景を考慮した降圧薬配合剤の選択と使い分け、位置づけ

佐藤伸之, 長谷部直幸

患者背景を考慮した配合剤の使い分けと位置づけ



佐藤 伸之

1. Overview

2) 患者背景を考慮した降圧薬
配合剤の選択と使い分け, 位置づけSato Nobuyuki
佐藤 伸之Hasebe Naoyuki
長谷部直幸*

*旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野



序 論

RA系阻害薬とCa拮抗薬(CCB), または利尿薬の併用は, 降圧効果が増強され, 副作用を相殺し得るという利点から, 『高血圧治療ガイドライン2009』(JSH 2009)およびESH-ESCガイドライン2007の双方において推奨され, 実地臨床の現場でも最もよく使われている組み合わせである。日本では, アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)+利尿薬の合剤に続いてARB+CCBの合剤が発売され, 日常臨床の現場で着実に使用頻度が増加しつつある。近年, 降圧薬の合剤が注目され, 続々と開発された経緯としては, 単剤による降圧療法には限界があり, 併用療法を要する例が圧倒的に多いこと, 薬剤数が増えるとアドヒアランスが不良になるが, 合剤でその改善が見込めること, 合剤では薬価的にも有利になり, 医療経済上もメリットが望めることなどが挙げられる。実際, わが国で行われたJ-GAP研究では, 降圧目標達成率は33%で単剤投与が約半数を占め¹⁾, J-HOME研究でも降圧目標達成率は約40%に過ぎず, このうち単剤投与が49%を占めていた²⁾。本稿では, ARB+利尿薬, ARB+CCBの合剤の選択と使い分け, 位置づけについて, これまでのエビデンスなどをもとに概説したい。



各合剤のメリット

RA系阻害薬とCCBの併用が有用である理由として, RA系と血管平滑筋というおのおの作用点の相違が挙げられる。また, 両薬剤とも代謝系の副作用が少な

く, 臓器保護効果を有する。

CCB/ARBの合剤では, CCBによるRA系の亢進をRA系阻害薬が是正し, 副作用の面ではCCBによる末梢性浮腫をRA系阻害薬が軽減する効果が期待される。すなわち, CCB単独では動脈系の拡張作用はあるものの, 静脈系に対する拡張作用は弱いため, 動脈系拡張による血管透過性亢進から末梢性浮腫をもたらし, CCBのRA系活性化も相まって浮腫が起りやすくなるが, RA系阻害薬を併用することにより, 静脈系拡張作用とアンジオテンシンII抑制作用により浮腫が軽減することが報告されている³⁾。また, 同様の副作用軽減効果は, 頭痛においても期待されている⁴⁾。さらに, 多くのCCBで認められる頻脈傾向をARBが軽減する可能性も考えられる。一方, RA系阻害薬は利尿薬によるRA系の亢進, 代謝系副作用(脂質代謝障害, 高血糖, インスリン感受性の低下, 高尿酸血症, 低カリウム(K)血症)を軽減することが期待される⁵⁾。特に, 低K血症と高尿酸血症に対する相殺効果は臨床的意義が大きいと考えられる。このように, RA系阻害薬とCCBまたは利尿薬の併用は, 相補的に有利に作用するといえる。

他方, 血圧調節の観点からは, 降圧機序として体液依存性の機序とRA系依存性の機序があり, 降圧薬は主たる作用から利尿薬, CCBは前者に, RA系阻害薬とβ遮断薬は後者に位置づけられている。日本人には食塩感受性遺伝子が高頻度に認められるとされ⁶⁾, したがって食塩感受性高血圧患者が多い。また, メタボリックシンドロームや糖尿病患者ではNa再吸収が亢進し, 慢性腎臓病(CKD)においてもNa排泄能が低下していることは周知の事実である。さらに, RA系阻害

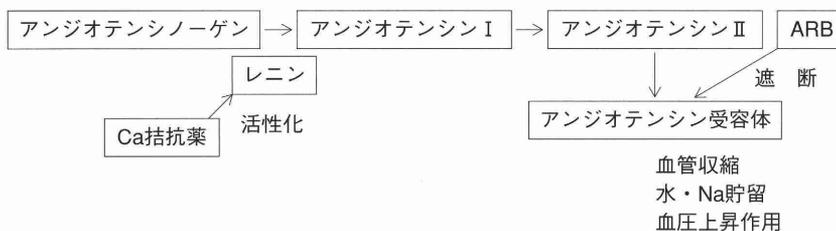


図2 ARB/Ca拮抗薬合剤の薬理的メリット

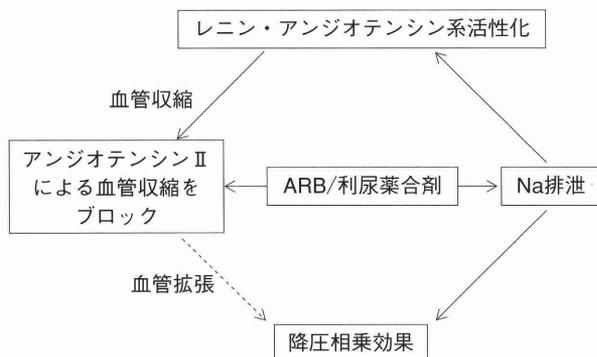


図1 ARB/利尿薬合剤の作用機序
(文献9より引用改変)

薬は食塩制限が不十分であると降圧効果を十分発揮できず、浮腫や、体重増加などの体液貯留傾向がある状態では、RA系の活性が低下しているため降圧効果が低下する懸念がある。一方、最近の報告によると、一部のARBにおいてNa利尿作用を有する可能性も指摘されており^{7,8)}、このような際に利尿薬を併用すると、ARBの潜在的Na利尿効果も相まって大きな降圧効果が期待される。このようにARB/利尿薬の合剤は、アンジオテンシンIIの血管収縮作用の阻止による血管拡張と、Na排泄促進により相乗的な効果が期待される(図1)⁹⁾。

一方、CCBは血管平滑筋を弛緩させる直接的な降圧の機序を有し、ARBと作用部位が異なるため相加的な効果が期待される。しかし、CCBはRA系を活性化させるため、その意味では相殺的な効果を期待できるという見方もできる(図2)。また、いくつかのジヒドロピリジン系CCBにもNa利尿作用があることが報告されている。さらに最近、血圧の変動と降圧薬のclass effectに関するメタ解析が報告されたが、CCBは各種降圧薬の中で血圧変動性を抑制する作用が最も強く、ARBによる血圧変動性を相殺するという可能性も示唆されている¹⁰⁾。このように、これら3剤は異なる作用機序を有しながら相補的に作用し得るため、併用効果としては甲乙つけがたいところが多い。

●●● 各合剤の選択基準、使い分け

降圧薬の併用療法において、新規脳・心血管疾患発症の予防(一次予防)を目指す場合と、脳、心、腎などの臓器合併症が既に存在し、再発予防(二次予防)を目指す場合とで選択肢も異なる。その代表例として、CKDを合併する高血圧患者の併用療法が挙げられる。米国腎臓財団(NFK)のCKDガイドラインでは、第一選択薬としてのRA阻害薬に次ぐ第二選択薬として利尿薬を挙げているが、JSH2009では第二選択薬として利尿薬とCCBを挙げており、わが国のCKDガイドラインでも体液過剰の場合に利尿薬、心血管疾患ハイリスクの場合にCCBの併用を勧めている。すなわち、体液過剰か否か、心血管疾患の予防を重視するか否かが、ARBをベースとして利尿薬とCCBを使い分けるポイントの1つになる。最近の合剤開発とともに、副作用を来しにくい少量の利尿薬の効果が再認識されている。少量の利尿薬併用による心血管イベント抑制効果は多くの試験で示されており、また心不全、心筋梗塞後、冠動脈疾患高リスク、腎不全、脳卒中再発予防効果を検証し、RA系抑制薬の臨床試験の多くに利尿薬が併用されていたことは注目すべきポイントである^{11,12)}。さらに最近、利尿薬では新規糖尿病を発症させる確率は上昇させるものの、心血管イベント/死亡にはつながらないとのデータも報告されている^{13,14)}。いずれにしても、少量の利尿薬であれば、副作用より効果が優るという考えが主流となってきている。

一方、JSH2009の高齢者高血圧の治療計画では、RA阻害薬に次ぐ薬剤としてCCB、少量の利尿薬を同列に扱っているが、これは高齢者に関して併用療法に関するエビデンスが少ないことに起因しており、今後の大規模臨床試験の結果が待たれるところである。

最近の大規模臨床試験の成績をみると、RA系阻害薬とCCB、または利尿薬の併用療法を比較したエビデンスとしてはGUARD試験がまず挙げられる¹⁵⁾。これは、高血圧を合併した2型糖尿病患者に対し、ACE阻

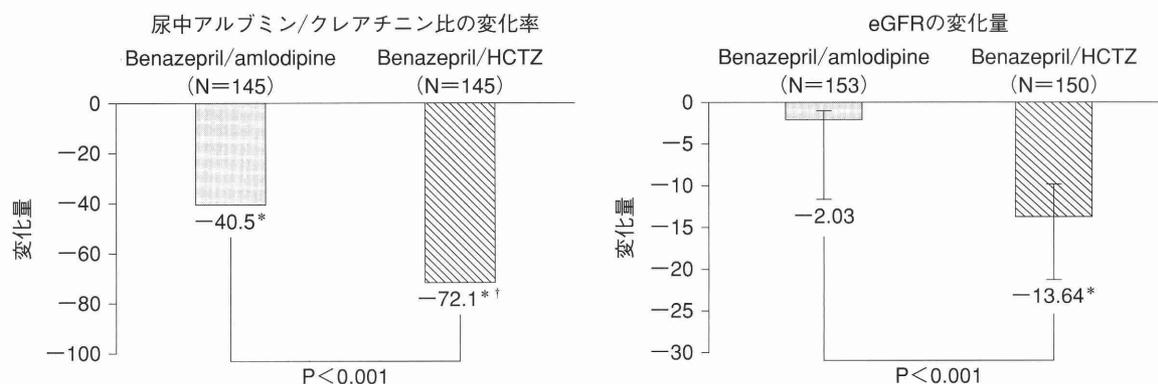


図3 GUARD study

害薬(ベナゼプリル)をベースとしてサイアザイド系利尿薬(ヒドロクロロチアジド), もしくはジドロピリジンCa拮抗薬(アムロジピン)との併用療法を行い, 降圧効果と微量アルブミン尿改善効果の相違を比較検討した試験であるが, 一次エンドポイントである尿中アルブミン/クレアチニン比は両群とも有意に低下したが, 低下率はベナゼプリル+ヒドロクロロチアジド群で有意に大きく, 尿中微量アルブミン正常化率(<30 mg/g)もベナゼプリル+ヒドロクロロチアジド群で高かった(図3). 一方, 二次エンドポイント項目の中で, eGFRの下降度はベナゼプリル+アムロジピンの方が有意に小さかった(図3).

次に, ハイリスク高血圧患者を対象としてACE阻害薬+Ca拮抗薬の方が, ACE阻害薬+利尿薬よりも心血管イベント抑制効果に優れるという仮説を検証した試験としてACCOMPLISH試験が挙げられる¹⁶⁾. これは, 60歳以上の収縮期血圧 ≥ 160 mmHgあるいは降圧薬治療例で, 臓器障害, 腎機能不全, 末梢動脈疾患, 左室肥大, 糖尿病を1つ以上有するか, もしくは55~59歳で上記臓器障害を2つ以上有するハイリスク高血圧患者を対象とし, 一次エンドポイントを心血管死および心血管イベントの初発とし, 二次エンドポイントは一次エンドポイントのうち, 致死的事件を除外したものと設定した試験である. 一次エンドポイントでは, ベナゼプリル+アムロジピン群が, ベナゼプリル+ヒドロクロロチアジド群に比べて絶対リスクを2.2%, 相対リスクを19.6%低下させ, 二次エンドポイントである心血管死, 非致死性脳卒中, 非致死性心筋梗塞の複合も, ベナゼプリル+アムロジピン群で21%の相対リスク減少をもたらした(図4). 本研究により, ハイリスク高血圧患者において, ACE阻害薬に利尿薬よりもCa拮抗薬を併用した方が心血管イベント抑制作用に

優れることが示されたが, 本研究では, 対象から症候性心不全例が除外されていたこと, 1日1回のループ利尿薬が両群ともに使用可能であったことは注意すべき点である.

その後のACCOMPLISH腎サブ解析で, 糖尿病合併例においてもベナゼプリルとアムロジピンの併用療法の方が, 心血管イベント抑制効果に優れること, 慢性腎臓病(CKD)進展(クレアチニン値倍増または末期腎疾患への進展; eGFR<15 mL/min/1.73 m²または透析導入)抑制効果も有意に大きいことが示された¹⁷⁾. 一方, 糖尿病性腎症ではCKD進展抑制効果, および心血管イベント発症率において差がなく, 微量アルブミン尿の抑制効果, 正常化率はベナゼプリル+ヒドロクロロチアジド群が, ベナゼプリル+アムロジピン群より優れていた. これらの結果は, 2型糖尿病患者を対象とした先述のGUARD studyと類似しており, アルブミン尿の抑制が腎疾患の進展予防に最も重要であることを示した疫学研究が存在すること^{18,19)}などを考慮すると, CKD進展抑制に対する両併用療法の評価については慎重な解釈が必要である. もう一点, ACCOMPLISHはそもそも心血管病の高リスク群を対象とした研究であり, CKDの予後を検証するstudyではなかったことにも注意しなければならない. 本研究は尿蛋白が少なく, 腎機能低下速度の遅い患者群が対象となっており, eGFRの低下速度と腎イベントは相関しなかったことが記載されている. さらに, ベナゼプリル+ヒドロクロロチアジド群では脱水によると思われるめまいと過降圧がみられ, このことがeGFR低下に寄与した可能性があるとも論議されている. 体液貯留傾向のある腎機能低下患者と腎機能低下のない患者では, RA系阻害薬+利尿薬に対する反応が異なると推察され, すなわち腎機能正常の患者では脱水, 過降圧から

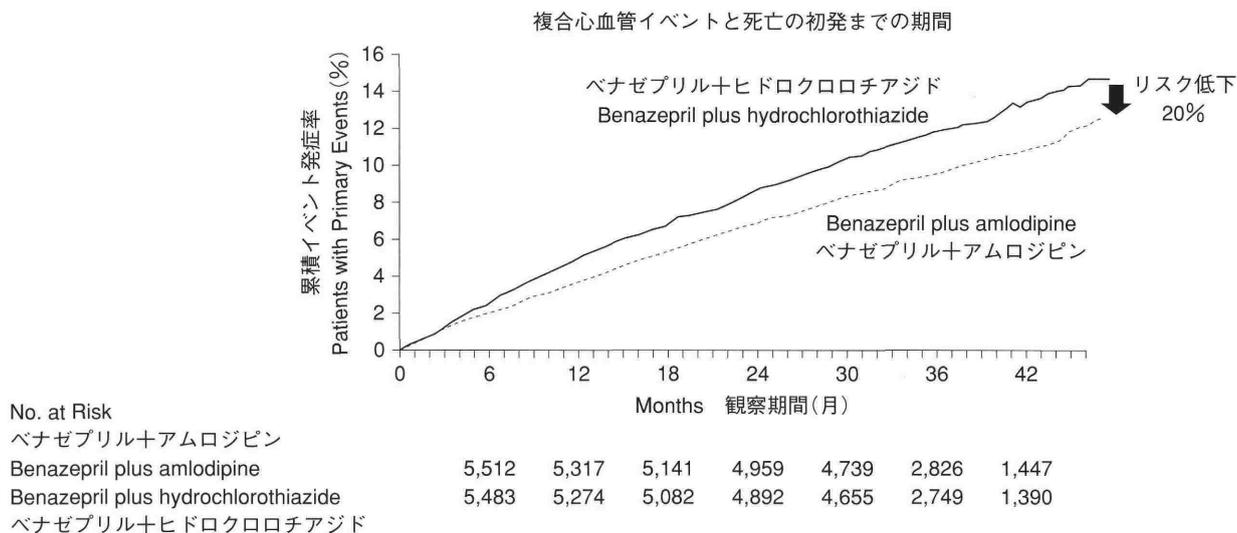


図4 ACCOMPLISH試験

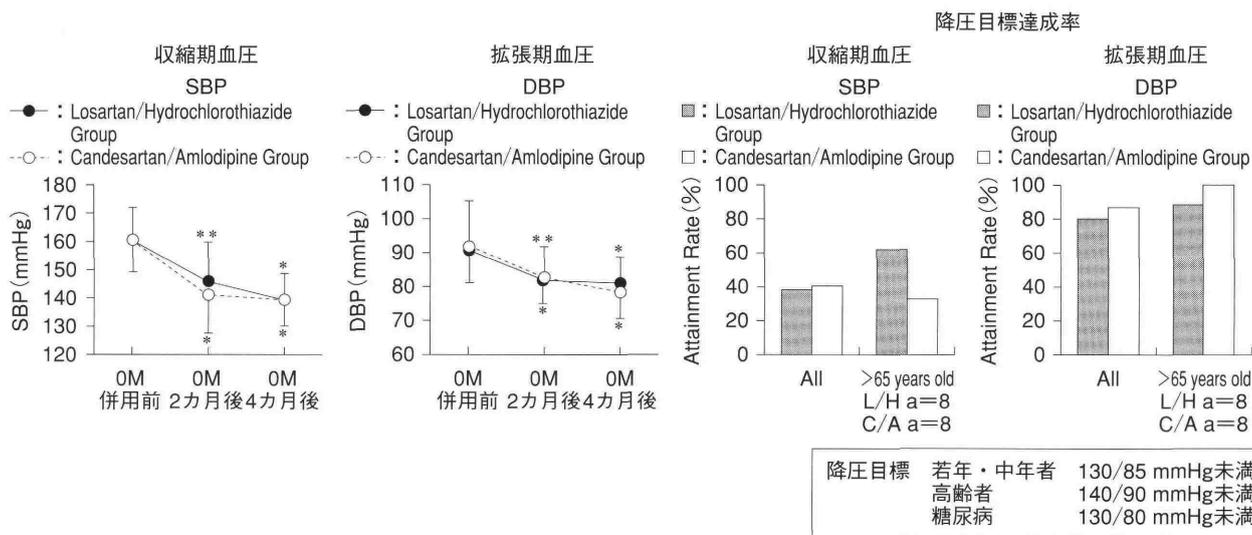


図5 ARB効果不十分例からのARB/HCTZもしくはARB/CCB投与へ切り替え後の血圧の推移

eGFR低下を招きやすいことが推察され、GUARD、ACCOMPLISH studyにおける微量アルブミン尿改善効果とeGFRの下降度との乖離には、このような患者背景(蛋白尿が顕著でなく糸球体血圧が高くない患者が含まれている)が存在している可能性を常に考慮しなければならないであろう^{20,21)}。

そのほかの試験として、Shimosawaらは本態性高血圧患者を対象に、ARB単剤効果不十分例に対してARB+Ca拮抗薬とARB+利尿薬の切り替えを行い、どちらが有益であるか検討した²²⁾。カンデサルタン2カ月投与後においても、65歳未満で130/85 mmHg、65歳以上で140/90 mmHgの降圧目標に達しない本態性高血圧症例を対象に、ロサルタン50 mg+ヒドロクロロチアジド(HCTZ)12.5 mgを投与し、4カ月後にカンデサ

ルタン8 mg+アムロジピン5 mgに交代する群(L/H群)と、カンデサルタン8 mg+アムロジピン5 mgでスタートし、4カ月後にロサルタン50 mg+HCTZ12.5 mgに交代する群(C/A群)に分けて、血圧の下降度、血液生化学検査データの変化について比較検討したが、降圧度については両群間で有意差はなく、L/H群では血清Kは有意に低下したが、その値は正常範囲内に留まり、尿酸やトリグリセリド値は不変であった。降圧目標達成率は若年・中年者では両群間に差はなかったが、65歳以上の高齢者においては、L/H群において目標達成率が高いという結果が得られた(図5)。以上より、本態性高血圧患者においてARB+少量利尿剤の併用療法(ロサルタン50 mg+HCTZ12.5 mg)はARB+CCBと同等の降圧効果を有し、費用対効果では有利で

あり、また尿酸や代謝系への悪影響はないことが示された。また、ロサルタン+HCTZ感受性群と、カンデサルタン+アムロジピン感受性群が存在することが示されており、有意差はないもののロサルタン+HCTZ感受性群の年齢構成がやや高齢であることから、食塩感受性による違い、すなわち食塩感受性群が多いと推察される高齢者には、利尿薬併用がより有効である可能性も推察された。

このように、どちらの併用療法が有用であるかは、一律には論じられず、対象患者群の基礎疾患や臓器合併症の有無、年齢構成、食塩感受性などの様々な因子により影響され得ることを念頭に入れるべきと考えられるが、総じて体液過剰、食塩感受性、CKD、顕性蛋白尿の患者には利尿薬との合剤が勧められ、心血管ハイリスク患者にはCCBとの合剤が勧められるというのが、現時点での考え方であろう。

●●●●● 本邦の患者に対する適応

JSH2009の併用療法の項に詳細に記載されているように、RA系阻害薬+CCBはASCOT-BPLAにより、またRA系阻害薬+利尿薬はLIFEにより併用の有用性が支持され、また本邦でもARBあるいはACE阻害薬+CCBの降圧効果、有用性はCARTER study (Cilnidipine + ARB)、われわれのNICE Combi study (Nifedipine CR + Candesartan)、Advance-combi study (Nifedipine CR + Valsartan)などにより立証されている²³⁾。最近、本邦においてオルメサルタンにCCBまたは少量利尿薬を併用し、降圧目標を140/90 mmHg未満とした場合、どちらが心血管イベント抑制に優れるか比較検討するCOLM-study²⁴⁾などの多くの試験が現在進行中である。

●●●●● 配合剤使用が適する例と適さない例

土橋は、配合剤使用が適する例として、①多剤併用を必要とし、服薬アドヒアランスの低下が懸念される例、②服薬錠数の増加に対する理解が得にくい例、③医療経済面での配慮が必要な例を挙げ、一方、適さない例として、①24時間にわたる降圧を図るため、1日2回以上に分割投与をすることが望ましい例、②季節や体調などによる血圧変動が大きく、投薬量の調節を要する例、③合剤に使用されている薬剤や用量が適さない例を挙げている²⁵⁾。上記の中で、季節によって降圧薬の量を微調節(夏に減量し、冬に増量)しなければ

ならないような症例には合剤はやや使用しにくく、特に利尿薬を含有する合剤は、脱水傾向の際には過降圧となりやすいことが予想されるので、高齢者で食欲低下や脱水傾向がある際には注意が必要であり、単剤併用の方が使用しやすいケースも存在すると考えられる。

●●●●● ARB/利尿薬/CCBの3剤併用の際の利点、欠点について

治療抵抗性高血圧を含め、2剤の併用では血圧コントロールが難しい場合には3剤目を追加することになるが、その場合ARB、CCB、利尿薬の3剤を組み合わせ使用する頻度が圧倒的に多くなりつつある。この際に、ARB/利尿薬の合剤をベースにCCBを追加する場合には、最も降圧効果が強いCCBの用量調節が可能になるが、ARB/CCB合剤に利尿薬を加える場合の利尿薬の用量はほぼ一定しており、CCBの用量調節が行いにくいという難点がある²⁶⁾。ARB、CCB、利尿薬の用量と降圧度の関係を示したLawらの報告によると、最も用量依存的に降圧効果を発揮するのはCCBであり、治療抵抗性高血圧でCCBの用量調節をしたい場合にはARB/利尿薬の合剤ベースが使用しやすいと考えられる²⁷⁾。一方、季節によって降圧薬の量を微調節(夏に減量し、冬に増量)しなければならないような症例には、ARB/CCB合剤に利尿薬を加える選択肢が勧められる。

●●●●● 各合剤の特徴

先述のように、合剤は双方の薬剤の相加、相乗作用を有し、副作用を相殺させるメリットがある。その中で、ロサルタンはURAT1を阻害し、血清尿酸値を低下させることが知られており、特記すべき有利な作用といえる。SHEPサブ解析では、利尿薬投与1年後に尿酸値が1 mg/dL以上上昇した群では、冠動脈疾患発症リスクの抑制効果が消失したと報告されており²⁸⁾、また最近、尿酸と心血管病との関連も注目を集めており、利尿薬との合剤で尿酸上昇作用の少ない薬剤は、この点でも有利と考えられる。また、近年のJ-CORE試験により、交感神経系への影響の少ないアゼルニジピンとオルメサルタンの併用が、利尿薬との併用よりも中心血圧を有意に減少させることが示され、心血管イベント抑制に有用である可能性が示唆された²⁹⁾。そのほか、テルミサルタンは選択的PPAR γ 活性化作用を有し

(尿酸吸収抑制作用も示唆されている), メタボリック シンドロームを合併した高血圧患者に有用である可能性が示唆されており³⁰⁾, 一方バルサルタンやカンデサルタンは高いインバースアゴニスト作用を有することも大きな特色の1つと考えられている. このように class effectを超えた各合剤の成分についても, 今後適応疾患を考慮する際の1因子となり得ると考えられる.



文 献

- 1) 藤田敏郎, 寺本民生: 高血圧および高脂血症の薬物療法の現状と課題. —Japan Guideline Assessment Panel (J-GAP). *Prog Med* 2006; **26**: 2297-2306.
- 2) Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, et al; J-HOME Study Group: Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan: First Report of the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) study. *Hypertens Res* 2004; **27**: 755-763.
- 3) Messerli FH, Oparil S, Feng Z: Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipin monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 1182-1187.
- 4) Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al: Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007; **29**: 563-580.
- 5) 島本和明編: 慢性疾患薬物療法のツボ 高血圧, 日本医事新報社, 東京, 2003; pp. 20-22.
- 6) Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, et al: Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res* 2003; **26**: 521-525.
- 7) Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, et al: Angiotensin II type 1 receptor blocker, olmesartan, restores nocturnal blood pressure decline by enhancing daytime natriuresis. *J Hypertens* 2008; **26**: 583-588.
- 8) Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, et al: Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: 1056-1064.
- 9) 伊藤貞嘉: ARB/利尿薬合剤の相乗効果メカニズムについて. *血圧* 2006; **13**: 1304-1307.
- 10) Webb AJS, Fisher U, Mehta Z, et al: Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; **375**: 906-915.
- 11) 木村玄次郎: 高血圧治療と利尿薬, 呼と循 2006; **54**: 71-80.
- 12) Zhang H, Thijs L, Staessen JA: Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 2006; **48**: 187-195.
- 13) Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al: Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive patients. *Hypertension* 2004; **43**: 963-969.
- 14) Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, et al: Long-term effect of diuretic-based therapy in fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; **95**: 29-35.
- 15) Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al: Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008; **73**: 1303-1309.
- 16) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2417-2428.
- 17) Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al: Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; **375**: 1173-1181.
- 18) Khosla N, Bakris G: Lessons learned from recent hypertension trials about kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 229-235.
- 19) So WY, Kong AP, Ma RC, et al: Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; **29**: 2046-2052.
- 20) 伊藤貞嘉: CKD合併高血圧におけるARB/Ca拮抗薬配合剤への期待. *Angiotensin Res* 2010; **7**: 111-121.
- 21) 佐藤 諒, 木村玄次郎: CKD合併高血圧におけるARB配合剤の適応と使い分け. *Angiotensin Res* 2010; **7**: 167-173.
- 22) Shimosawa T, Gohchi K, Yatomi Y, et al: Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension: losartan/hydrochlorothiazide vs. candesartan/amlodipine. *Hypertens Res* 2007; **30**: 831-837.
- 23) 日本高血圧学術高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2009. ライフサイエンス出版, 東京, 2009.
- 24) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al: Rationale, study design and implementation of the COLM study: the combination of OLMesartan and calcium channel blocker or diuretic in high-risk elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2009; **32**: 163-167.
- 25) 土橋卓也: 多剤併用療法と配合薬. *Heart View* 2010; **14**: 201-205.
- 26) 檜垣實男: 本格的な合剤時代の到来—ARB/利尿薬合剤とARB/Ca拮抗剤合剤を臨床に生かす—. *Ther Res* 2010; **31**: 61-68.

- 27) Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al : Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003 ; **326** : 1427.
- 28) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al : Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *J Hypertens* 2000 ; **18** : 1149–1154.
- 29) Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, et al : Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009 ; **54** : 716–723.
- 30) Kurtz TW, Klein U : Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res* 2009 ; **32** : 826–834.