糖尿病透析慢性心不全に対する レニン・アンジオテンシン系抑制薬の効果

名城 一臣¹ 前川 陽子¹ 島尻 艶子² 渡嘉敷かおり¹
下地 陽子² 屋良 朝博¹ 仲里 聡² 城間 勲²
中頭病院内科¹ ちばなクリニック内科²

キーワード：左心機能，糖尿病，血液透析，レニン・アンジオテンシン系抑制薬，慢性心不全
〈要旨〉

非透析患者で慢性収縮性心不全に対するレニン・アンジオテンシン系抑制薬（RA系抑制薬）の有効性は確立している。透析治療で、特に心不全合併時は適切な dry weight (DW) 維持が重要であるが、心疾患例では DW 設定困難な場合があり、また重症例ほど DW の安全域は狭い。透析導入例における糖尿病（DM）患者の割合は年々増大。DM 例においては透析中の血圧低下が多く、特に心不全合併時には透析血圧が不安定性で、DW の設定、維持に難渋する場合がある。このような症例で RA 系抑制薬の効果が期待される。しかし、透析慢性心不全における RA 系抑制薬の検討は不十分である。EF 50%未満の DM 透析慢性心不全患者において RA 系抑制薬の有効性を検討した。症例は男性 7 例、年齢 64.4 ± 8.7 歳、BMI 22.0 ± 2.9 kg/m²。DM 罹病期間 10.9 ± 11.4 年、HbA1c 6.5 ± 1.6 %。DM 治療は食事療法 2 例、経口血糖降下剤 4 例、インスリン治療 1 例。透析期間 49.7 ± 44.3 か月。全例 NYHA class II。心疾患は DCM 1 例、虚血性心疾患 6 例。投与薬剤は enalapril 1 例、losartan 1 例、valsartan 3 例、telmisartan 2 例。RA 系抑制薬は常用量上限を目標として漸増した。目標量に対して到達投与量は 82.1 ± 24.9 %、投与期間（観察期間） 12.6 ± 8.8 か月。治療前後で、DW は 57.6 ± 7.6 から 61.5 ± 8.3 kg へ増加したが、CTR は 52.3 ± 4.5 から 48.9 ± 5.3 % に縮小した。治療前後で LAD 45.7 ± 6.4 から 39.7 ± 6.7 mm へ、LVDd 60.9 ± 3.2 から 52.2 ± 5.5 mm へ縮小した。EF も 39.8 ± 8.0 から 55.0 ± 8.6 % に改善した。透析時血圧、脈拍数は変化なし。以上、RA 系抑制薬により、DW 増加にもかかわらず透析 DM 慢性心不全例で CTR 減少、左心機能改善を認めた。

Effect of renin-angiotensin system inhibitors in diabetic dialysis patients with chronic heart failure

Kazutaka Nashiro¹, Youko Maekawa¹, Tsuyako Shimajiri², Kaori Tokashiki¹, Youko Shimoji²,
Tomohiro Yara¹, Satoshi Nakazato² and Isao Shiroma²

Department of Internal Medicine, Nakagami Hospital¹; Department of Internal Medicine, Chibana Clinic²

Key words : left ventricular function, diabetes, hemodialysis, renin-angiotensin system inhibitors, chronic heart failure

〈Abstract〉

The effectiveness of renin-angiotensin system inhibitors (RA inhibitors) in chronic systolic heart failure (HF) was established. In dialysis therapy, an appropriate dry weight (DW) must be maintained, especially for HF patients. The numbers of diabetic patients have been increasing among patients starting dialysis. In diabetics, especially those with HF, blood pressure (BP) can be unstable during dialysis, which may make it difficult to maintain DW. RA inhibitors may be helpful in diabetic dialysis patients with chronic HF (CHF). RA inhibitors have not been sufficiently studied in dialysis patients, to date. We studied the effectiveness of RA inhibitors in diabetic CHF patients on maintenance dialysis therapy, with a left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 50%. The cohort included seven male patients with an average age of 64.4 ± 8.7 years and a BMI of 22.0 ± 2.9 kg/m². The

average duration of diabetes was 10.9 ± 11.4 years, and HbA1c was $6.5 \pm 1.6\%$. Two patients used diet therapy ; four patients, oral hypoglycemic agents ; and one patient was treated with insulin. The average duration of dialysis was 49.7 ± 44.3 months. Six patients had ischemic heart disease, and one patient had dilated cardiomyopathy. One patient was prescribed enalapril ; one, losartan ; three, valsartan ; and two, telmisartan. RA inhibitors were gradually increased to $82.1 \pm 24.9\%$ of the target dose. Duration of treatment and observation was 12.6 ± 8.8 months. DW increased from 57.6 ± 7.6 to 61.5 ± 8.3 kg after treatment. CTR decreased from 52.3 ± 4.5 to $48.9 \pm 5.3\%$. LAD decreased from 45.7 ± 6.4 to 39.7 ± 6.7 mm. LVDd decreased from 60.9 ± 3.2 to 52.2 ± 5.5 mm. LVEF showed a notable improvement from 39.8 ± 8.0 to $55.0 \pm 8.6\%$. BP and pulse rate did not show any significant change. Following treatment with RA inhibitors, despite a DW increment, CTR decreased and LV function improved in diabetic dialysis patients with CHF.

はじめに

透析療法の進歩にもかかわらず、うっ血性心不全は依然として透析患者の死因の第1位である¹⁾。

慢性心不全は心筋収縮性の低下した収縮性心不全と心筋拡張性の低下した拡張期心不全に分類される^{2,3)}。

透析患者の心不全においては拡張期心不全が多いと報告されているが⁴⁾、拡張期心不全の治療方針は未だ確立されていない^{2,3)}。

慢性収縮性心不全においてはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカー (ARB) といったレニン・アンジオテンシン系抑制薬 (以下 RA 系抑制薬) の有効性が確立されている²⁾。

透析治療において、dry weight (DW) は血压管理、心血管系合併症防止のうえで重要で、特に心不全合併例では適切な DW 維持が必要である^{5,6)}。しかしながら心疾患を合併した患者では DW 設定が困難な場合があり、特に重症例ほどその安全域は狭く、容易にその過大による心不全、過小による血压低下をきたす⁵⁾。

近年、透析導入例における糖尿病 (DM) 患者の割合は年々増大している¹⁾。非 DM 例と比較して DM 例においては透析中の血压低下が多く、これには虚血性心疾患合併の頻度が高いことが関連するとの報告があり⁷⁾、特に心不全合併時には透析時血压が不安定性で、適切な DW の設定、維持に難渋する場合がある。このため、DM 透析慢性収縮性心不全において薬物療法、特に RA 系抑制薬の有効性が期待される。

慢性収縮性心不全において、非透析例では RA 系抑制薬は薬剤認容性をみながら漸増し、投与量の多い方が有効性は高いと考えられている²⁾。しかし ATLAS⁸⁾ においては ACE 阻害薬である lisinopril の低容量群と高用量群の比較がなされているが、RA 系抑制薬の投与方法に関する長期間の大規模な検討は未だ十分行われていない⁹⁻¹⁷⁾。さらに今回検索できた範囲内で、

特に透析例において RA 系抑制薬の投与方法に関する検討は不十分であった。

さらに RA 系抑制薬については以下の検討課題も考えられる。すなわち、1. 血压低下への対応、2. 血清 K 上昇の可能性、3. ACE 阻害薬と ARB 間、および薬剤間の有効性の差、4. ACE 阻害薬と ARB の併用療法、5. 適応症例である。

まず、今回われわれは慢性収縮性心不全を合併した DM 透析患者において以下の検討を行った。

I. 目 的

慢性収縮性心不全を合併した DM 透析患者において RA 系抑制薬の有効性を検討する。

II. 対 象

対象は当院で維持透析中の、DM を合併した慢性収縮性心不全患者。

心臓カテテル検査、心エコー検査で狭窄性弁膜症、肥大型閉塞性心筋症などの狭窄性心疾患、ASD、VSD、PDA などのシャント性疾患、心タンポナーデ、収縮性心外膜炎、心筋炎を除外し、心エコーで EF 50%未満の症例を慢性収縮性心不全とした。

III. 方 法

投与薬剤として ACE 阻害薬は enalapril, ARB は losartan, valsartan, telmisartan を用いた。

投与方法は開始量を各薬剤常用量上限の 1/16~1/8 量、目標投与量は各薬剤常用量の上限とした。薬剤認容性をみながら可能な限り 1~2 週ごとに開始量を追加してなるべく目標量まで漸増した。

血压低下に対しては DW を 0.5~1% ずつ増加させて血压維持に努めた。

治療前後の透析時血压、脈拍数、心胸比 (CTR)、

表 1 患者背景因子

Number	7
Age (years)	64.4±8.7
Gender (male/female)	7/0
BMI (kg/m ²)	22.0±2.9
Duration of diabetes (years)	10.9±11.4
HbA1c (%)	6.5±1.6
Diabetes therapy (D : O : I)	2 : 4 : 1
Etiology of CRF (DN : CGN)	6 : 1
Duration of HD (months)	49.7±44.3
Etiology of CHF (DCM : IHD)	1 : 6

D : diet, O : oral hypoglycemic agents, I : insulin, DN : diabetic nephropathy, CGN : chronic glomerulonephritis, HD : hemodialysis, CHF : congestive heart failure, DCM : dilated cardiomyopathy, IHD : ischemic heart disease (no myocardial infarction)

図 1 治療前後の CTR, DW 変化

DW, 心エコー所見を比較検討した。

この間ほかの降圧剤の追加, 中止, 増減は行わなかった。

胸部 X 線撮影, 心エコー検査は透析後に行った。心エコー装置は東芝 SSA-550A, 3.3 MHz プローブを用い, 記録は傍胸骨長軸像・短軸像, 心尖部四腔像, 二腔断面の 4 断面で行った。

さらに治療前後の血清タンパク, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 脂質, 血糖値, HbA1c, BUN, クレアチニン, K, 尿酸, Ca, リン, iPTH, Kt/V, 体重増加率 (週初め 2 日あきの時点での DW に対する増加率), さらに BNP も比較検討した。Kt/V は single pool モデルによる Daugirdas の二点法¹⁸⁾を用いて計算した。採血はいずれも食後採血とした。

数値は, 平均値±標準偏差で示し, 治療前後の比較は the paired t test を用い, p<0.05 を統計学的に有意とした。

IV. 結 果

症例は 7 例, 全例男性, 年齢 64.4±8.7 歳, BMI 22.0±2.9 kg/m². 糖尿病罹病期間 10.9±11.4 年, HbA1c 6.5±1.6%. 糖尿病治療は食事療法 2 例, 経口血糖降下剤 4 例, インスリン治療 1 例. 透析期間 49.7±44.3 か月. 心不全は全例 NYHA class II. 心疾患は DCM 1 例, 虚血性心疾患 6 例 (心筋梗塞例なし) (表 1). 投与薬剤は valsartan 3 例, telmisartan 2 例, losartan 1 例, enalapril 1 例. RA 系抑制薬の目標投与量に対して到達した投与量は 82.1±24.9%, 投与開始時からの投与期間 (観察期間) 12.6±8.8 か月であった。

CTR は治療前 52.3±4.5% から治療後 48.9±5.3% と治療後有意に縮小したが (図 1, p<0.05), DW は治療前 57.6±7.6 kg, 治療後 61.5±8.3 kg と治療後に有意に増加していた (図 1, p<0.01)。

心エコー所見 (図 2) を検討すると, LAD は治療前 45.7±6.4 mm から治療後 39.7±6.7 mm と投与後に有意減少 (p<0.05). LVDd は治療前 60.9±3.2 mm, 治療後 52.2±5.5 mm と投与後有意縮小 (p<0.05). LVDs も治療前 49.9±4.4 mm, 治療後 37.4±5.9 mm に投与後有意減少 (p<0.01). LVEF も投与前 39.8±8.0%, 投与後 55.0±8.6% と治療後有意改善した (p<0.001)。

以上のように DW 増加にもかかわらず CTR, 左心房径, 左心室径は縮小し, LVEF も上昇するなど, 左心機能改善を示した。

さらに目標投与量を最も長期間継続できた 1 症例で LVEF を経時的に検討すると, 目標投与量到達時 49.6%, 2 か月後 52%, 4 か月後 49%, 6 か月後 55%, 10 か月後 61% と経時的に LVEF 改善傾向を認めた (図 3)。

透析時血圧を RA 系抑制薬投与前後で検討した (図 4). 透析開始時血圧は投与前 144.9±20.3/72.1±11.6 mmHg, 投与後 153.0±16.5/76.3±10.9 mmHg. 最低血圧は投与前 117.6±17.1/59±11.4 mmHg, 投与後 111.3±13.7/56.1±7.6 mmHg. 終了時血圧は投与前 132±20.5/64.8±15.4 mmHg, 投与後 129.5±10.8/66.7±4.5 mmHg. 以上のように投与前後で透析時血圧に有意差を認めなかった。

さらに透析時脈拍数をみると, 開始時は投与前 81.1±7.9/分, 投与後 82±10.9/分. 最低血圧時の脈拍数は投与前 79±3.7/分, 投与後 76.3±11.1/分. 終了時

図 2 治療前後の LAD, LVd, LVDs, LVEF 変化

図 3 目標投与量の投与期間と LVEF の関連

図 4 治療前後の透析時血圧、脈拍数変化

脈拍数は投与前 75.8±5.1/分、投与後 77.3±16.0/分。脈拍数も投与前後で有意差を認めなかった (図 4)。

治療後で HDL-C の減少 (表 2, $p<0.01$)、食後 TG の増加 (表 2, $p<0.05$) を認めたが、血清タンパク、ヘモグロビン、TC、LDL-C、血糖値、HbA1c は治療前後で有意差認めず (表 2)、BUN、クレアチニン、K、尿酸、Ca、iPTH、Kt/V、体重増加率 (週初め 2 日あきでの DW に対する) も治療前後で有意差を認めなかった (表 3)。BNP は透析後低下しているが、症例数が 2 例と少なく、有意差は認めなかった。

また DW 増加に伴う心不全症状の悪化例は認めず、RA 系抑制薬投与による咳、経過中の血圧低下に伴うシャント不全発症、ASO 悪化も認めなかった。

V. 考 察

慢性収縮性心不全においては交感神経系、レニン・アンジオテンシン系が賦活され、これより左室リモデリングを生じ、進行性の左室拡大と収縮能低下につながると考えられている。このような神経内分泌系を β 遮断薬、ACE 阻害薬、ARB により阻害することで左室リモデリングを抑制し、心不全の予後を改善することが最近の慢性心不全治療の中心となっている^{2,3)}。

今回の検討では RA 系抑制薬の種類、投与量、投与期間もさまざまであったが、DW の設定、維持が困難な糖尿病透析慢性収縮性心不全患者においても RA 系抑制薬が有効であることが明らかとなった。

非透析患者では慢性収縮性心不全において RA 系抑制薬投与が推奨されている⁴⁾が、投与方法についての

表 2 生化学検査所見

	治療前	治療後	p
TP (g/dL) (n=7)	6.7±0.5	6.5±0.5	n. s.
Alb (g/dL) (n=7)	3.5±0.3	3.5±0.2	n. s.
Hb (g/dL) (n=7)	10.2±0.8	10.3±1.2	n. s.
Ht (%) (n=7)	32.5±3.4	32.1±2.8	n. s.
TC (mg/dL) (n=7)	148.3±28.3	164.7±26.5	n. s.
HDL-C (mg/dL) (n=7)	40.6±10.6	33.9±8.0	p<0.01
LDL-C (mg/dL) (n=7)	80.4±21.5	92.0±19.4	n. s.
TG (mg/dL) (n=4)	145.5±81.7	231.3±74.3	p<0.05
BS (mg/dL) (n=7)	163.4±46.6	146.9±62.2	n. s.
HbA1c (%) (n=7)	6.6±1.6	7.0±2.0	n. s.

表 3 検査所見

	治療前	治療後	p
BUN (mg/dL) (n=7)	67.0±11.8	71.5±17.9	n. s.
CRE (mg/dL) (n=7)	8.7±3.3	10.3±2.2	n. s.
K (mEq/L) (n=7)	4.3±0.8	4.7±0.7	n. s.
UA (mg/dL) (n=7)	7.6±1.1	7.2±0.6	n. s.
Ca (Alb 補正值) (mg/dL) (n=7)	9.3±0.4	9.0±0.4	n. s.
P (mg/dL) (n=7)	5.3±0.9	4.9±1.7	n. s.
ALP (U/L) (n=7)	237.6±53.2	211.3±39.5	n. s.
Mg (mg/dL) (n=7)	2.3±0.2	2.4±0.2	n. s.
iPTH (pg/mL) (n=7)	96.1±47.5	150.9±181.9	n. s.
β_2 -microglobulin (mg/L) (n=7)	24.3±5.5	25.9±3.3	n. s.
Kt/V (n=5)	1.3±0.2	1.4±0.1	n. s.
体重増加率 (%) (n=5)	6.1±2.4	5.7±1.6	n. s.
BNP (pg/mL) (n=2)	192.5±77.1	47.7±14.1	n. s.

$$Kt/V = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF/BW$$

(R=C1/C0, C0:透析開始時のBUN (mg/dL), C1:透析終了時のBUN (mg/dL))

t:透析時間 (時間), UF:総限外濾過量 (kg), BW:透析後体重 (kg))

増加率:週初め2日あきでのDWに対する体重増加

詳細な検討は少ない。ATLAS では⁸⁾低容量群と高用量群の比較が行われているが、多くの ACE 阻害薬⁹⁻¹¹⁾、ARB¹¹⁻¹⁷⁾による大規模研究では少量より目標投与量まで漸増され、目標投与量での効果が検討されている。ACE 阻害薬は低用量より高用量で効果がより得られると考えられており^{2,8)}、ARB についても認容性をみながら漸増することが推奨されている²⁾。

われわれの検討においても可能な限り RA 系抑制薬は常用量上限まで増量を行った。RA 系抑制薬投与に伴う血圧低下が懸念されたが、RA 系抑制薬の少量を1～2週間隔で漸増し、血圧低下に対してはDWを0.5～1%ずつ増加させることにより、RA 系抑制薬の漸増投与が可能であった。

今回の検討において、1症例ではあるが投与目標量到達後、経時的にEF改善傾向を認め、投与継続により経時的に左心機能が改善する可能性も示唆された。

今後、症例を増やして左心機能と RA 系抑制薬の投

与方法、投与量との関連についてさらに検討する必要がある。

さらに ACE 阻害薬において、その長期投与後に血漿中アルドステロン濃度が抑制されなくなってくる現象である aldosterone breakthrough が知られているが¹⁹⁾、ARB 長期投与でも同様の現象が報告されており²⁰⁾、ACE 阻害薬、ARB 長期投与の効果についてもなお検討が必要である。

また非透析例のように ACE 阻害薬と ARB の併用効果⁸⁾があるかについても検討が必要である。

今回の検討では RA 系抑制薬は ACE 阻害薬として enalapril, ARB として losartan, valsartan, telmisartan を用いたが、今後は ACE 阻害薬と ARB の比較、ACE 阻害薬、ARB それぞれにおける薬剤間の有効性の差についても検討の必要がある。

血圧低下に対して DW 増加で対応し、DW 増加にもかかわらず左心系拡張、左心機能が改善した原因と

して、① 栄養状態の改善による lean body mass, 体脂肪量増加, ② 透析手技, 透析条件, 水分コントロールによる左心機能改善のほかに、③ RA 系抑制薬投与により体液分布が変化した可能性も考えられた。①：聞き取りによる食事摂取状況の変化はなく、治療後に食後 TG は増加しているが、TP, Alb, Hb, TC, BS, HbA1c の有意変化はないことから栄養状態改善による体重増加は明らかではなかった。Lean body mass, 体脂肪量増加の可能性についてさらに検討が必要と考えられる。②：治療前後で透析手技の変更はなされておらず、透析間体重増加, Kt/V に有意差なく、透析手技, 透析条件, 水分コントロール改善による左心機能改善では説明しがたいと考えられた。③：RA 系抑制薬投与により体液分布が変化した可能性については、今回検索できた範囲ではそのような報告はなく、今後 body composition analyzer などを用いた検討も必要ではないかと考えられた。

RA 系抑制薬の適応症例は当面、収縮性心不全と考えられ、適応除外症例としては重篤な狭窄性心疾患、慎重投与症例は拡張期心不全、重篤な ASO, シェント不全例があげられる。

今回の検討では有意なカリウム上昇、咳は認めなかったが、今後さらに症例を増やした検討が必要である。

患者にとって RA 系抑制薬は降圧剤のイメージが強く、RA 系抑制薬投与により血圧低下をきたし、DW 調整を必要とすることもあり、今回の検討において服薬コンプライアンス維持にはかなり困難であったが、透析患者における RA 系抑制薬の左心機能、予後への影響に関する十分な評価のためには今後大規模な長期の研究が必要であると考えられる。

今回、透析患者における RA 系抑制薬の有効性の検討を DM 合併例で行ったが、今後非 DM 患者における検討の必要性もあると考えられる。

文献

- 1) 中井 滋, 政金生人, 秋葉 隆, 重松 隆, 山縣邦弘, 渡邊有三, 井関邦敏, 伊丹儀友, 篠田俊雄, 両角國男, 庄司哲雄, 丸林誠二, 守田 治, 木全直樹, 勝二達也, 鈴木一之, 土田健司, 中元秀友, 濱野高行, 山下明泰, 若井健志, 和田篤志, 椿原美治 (日本透析医学会統計調査委員会, 同小委員会): 我が国の慢性透析療法の現況 (2006 年 12 月 31 日現在). 透析会誌 41: 1-28, 2008
- 2) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hlatzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 112: e154-e235, 2005
- 3) 日本循環器学会: 慢性心不全治療ガイドライン (2005 年改訂版). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>
- 4) 田村忠司, 太田 真, 佐藤成明, 杉本健一, 田中 博, 宇都宮正範, 齋藤広重, 岡田秀雄, 池田恵一, 川口良人, 酒井 紀: 血液透析患者における左室流入および肺静脈血流動態の検討. 透析会誌 28: 1437-1442, 1995
- 5) Jaeger JQ, Mehta RL: Assessment of dry weight in hemodialysis: An overview. *J Am Soc Nephrol* 10: 392-403, 1999
- 6) 安藤康宏: ドライウエイトの決め方. 透析療法における心・血管系合併症と対策 [改訂第 2 版] (浅野 泰監修, 草野英二, 田部井薫編), p237-247, 日本メディカルセンター, 東京, 2008
- 7) 原 茂子, 香取秀幸, 乳原善文: 末期糖尿病性腎症に対する透析療法と問題点. 日本臨牀 60 (増刊号 10): 306-315, 2002
- 8) Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF: Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 100: 2312-2318, 1999
- 9) The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 293-302, 1991
- 10) The Consensus Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316: 1429-1435, 1987
- 11) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiagarajan B: 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* 355 : 1582-1587, 2000
- 12) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson BE, Östergren J, Yusuf S : Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362 : 759-766, 2003
- 13) McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA : 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* 362 : 767-771, 2003
- 14) Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, Pfeffer MA, Swedberg K : Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 362 : 772-776, 2003
- 15) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson E, Olofsson B, Östergren J : Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM-Preseved trial. *Lancet* 362 : 777-781, 2003
- 16) Matsumori A : Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 5 : 669-677, 2003
- 17) Cohn JN, Tognoni G : A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345 : 1667-1675, 2001
- 18) Daugirdas JT : Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume K_t/V : an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4 : 1205-1213, 1993
- 19) Sato A, Saruta T : Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *AJH* 16 : 781-788, 2003
- 20) McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J : Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure : Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 100 : 1056-1064, 1999