

無症候左室収縮不全患者に対する 低用量カルベジロール追加治療の 効果: 維持透析患者における検討

Efficacy of Additional Low-Dose Carvedilol in Maintenance Hemodialysis Patients With Asymp- tomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction

中山 大
石井 敦^{*1}
竹口 文博^{*2}
中野 広文^{*2}

Masaru NAKAYAMA, MD
Atsushi ISHII, MD^{*1}
Fumihiro TAKEGUCHI, MD^{*2}
Hirofumi NAKANO, MD^{*2}

Abstract

Objectives. The effects of additional low-dose carvedilol were evaluated in maintenance hemodialysis patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction for 2 years.

Methods. Thirteen hemodialysis patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction < 45%) were given carvedilol (5 mg) at every hemodialysis period. Echocardiography and brain natriuretic peptide level were measured at baseline, 3, 6, 12, and 24 months after treatment.

Results. There was no major complication with 5 mg of carvedilol during 24 months. Two-year echocardiographic data revealed a significant attenuation of pathophysiologic remodeling, with smaller left ventricular end-diastolic volume (170 ± 33 to 157 ± 26 ml, $p < 0.0001$) and higher left ventricular ejection fraction ($38 \pm 6\%$ to $49 \pm 5\%$, $p < 0.0001$) after 6 months. In addition, brain natriuretic peptides were significantly decreased after 6 months (378 ± 174 to 181 ± 122 pg/ml, $p < 0.0001$).

Conclusions. Additional low-dose carvedilol therapy in maintenance hemodialysis patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction has beneficial effects on cardiac function, geometry and neuro-hormonal status. Carvedilol is excreted by the liver and there were minimal fluctuations between hemodialysis, so, theoretically, drug dosage of the agent should be the same as in non-hemodialysis patients. Our results conflicted with prior studies, possibly caused by decreased circulation volume or plasma albumin level of hemodialysis patients, which would represent the effect of other drugs such as digoxin. Dosage adjustment and monitoring of drug plasma levels are required if the usual dosage of carvedilol is not tolerated in maintenance hemodialysis patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction.

J Cardiol 2006 Jun; 47(6): 285 - 291

Key Words

- Beta-adrenergic receptor blockers (low-dose carvedilol)
- Ventricular function (asymptomatic left ventricular systolic dysfunction)
- Renal function (maintenance hemodialysis)

はじめに

慢性心不全に対する薬物療法は病態概念の変遷とともに変化し、近年はレニン・アンジオテンシン・アル

ドステロン系の抑制が心筋障害の進展を抑制し、予後改善に奏効していることが明らかとなった¹⁻³⁾。とくにアンジオテンシン変換酵素阻害薬中エナラプリルは、2005年のAmerican College of Cardiology/American

社団医療法人養生会かしま病院 循環器内科, ^{*1}内科, ^{*2}腎臓内科: 〒971-8143 福島県いわき市鹿島町下蔵持字中沢目 22-1

Divisions of Cardiology, ^{*1}Internal Medicine, ^{*2}Nephrology, Kashima Hospital, Fukushima

Address for correspondence: NAKAYAMA M, MD, Division of Cardiology, Kashima Hospital, Kashima-machi Shimokuramochi Aza-nakasawame 22-1, Iwaki, Fukushima 971-8143; E-mail: ms-nakayama@kashima.jp

Manuscript received December 12, 2005; revised January 24, 2006; accepted January 25, 2006

Heart Association 心不全治療ガイドラインの改定でも、潜在性心機能障害例に対して無症候性期からの投与が推奨される唯一の薬剤である⁴⁾。カルベジロール (carvedilol) をはじめとする 遮断薬群も予後を改善する心不全治療薬として確立しているが⁵⁻⁹⁾、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬とは異なり、この無症候性心機能障害例においては心筋梗塞後以外の無症候性左室収縮不全例に対する評価は一定していない⁹⁾。一方、末期腎不全例においては心血管系合併症頻度が高く、血液透析例における心事故発症率は腎不全非合併例に比べて高率であるが^{10,11)}、これら維持透析例でも左室収縮不全に基づく心不全合併例に対するカルベジロールの追加投与は有効で、非透析例同様に用量依存性の予後改善効果が報告されている^{10,11)}。しかしながら、臨床現場では透析中の血圧変動などの影響で目的量を達成できない症例は少なくなく、予防治療に対する検討も不十分である。

本研究はカルベジロールの追加投与効果が未確認の、心不全既往のない潜在性左室収縮不全を伴った維持透析例を対象として低用量カルベジロールの追加治療を行い、心エコー図検査所見、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度値を指標とした24ヵ月間の左室機能・形態学的変化、神経体液性因子の観察を行い、低用量カルベジロール追加治療の心不全に対する予防的効果を検討した観察研究である。

対象と方法

1. 対象

2001年4月 - 2003年8月に当院の外来維持透析に通院した病態安定例のうち、スクリーニング検査で施行した心エコー図で偶発的に左室収縮不全が検出された症例中、心エコー図以外にも既往歴や心電図所見から明らかな心筋梗塞の既往のある例を除外し、心不全の既往のない左室駆出率が45%未満の 遮断薬投与禁忌のない13例を対象とした。

2. 方法

1) 研究デザイン

最初の連続8例にはカルベジロールを透析日(週3回)に1回5mgの用量で開始し、忍容性があれば2週間おきに5mgずつ増量の予定としたが、10mgまで増量した段階で全例透析中の血圧低下(収縮期血圧<

80mmHg)が確認されたため1回5mg週3回に減量し、以後の5例も1回5mg週3回投与で統一した。データの収集は、透析間の体重変動の影響を避けるため週3回透析の中日、透析終了直後に行った。また、低用量カルベジロール追加治療効果以外の因子を除外するために観察期間中の透析方法、透析時間、標準体重設定、併用薬は固定とした。エリスロポイエチンはヘマトクリット値32%を基準とし、エポエチンとして月12,000 - 39,000IUの静脈内投与を継続とした。透析中も含め収縮期血圧100mmHg未満が持続する場合および/または心拍数が50回/min未満が持続する場合はカルベジロール追加投与と不適合としたが、全対象で大きな合併症は認められず、評価を終了した。なお、治療に関しては患者の個々の同意を得たうえで行った。

2) 左室容積および血圧測定法

週3回透析の中日、透析終了後に心エコー図はLOGIQ 500(GE Medical Inc.)もしくはEUB-8500(HITACHI Medical Inc.)を用いて左室容積測定を行った。左室容積は修正Sympson法を用い、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、1回拍出量、および左室駆出分画を算出した。超音波検査時に自動血圧計(STBP-780, 日本コーリン社)を用いて上腕血圧測定を行い、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数を求めた。

3) 血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度測定

週3回透析の中日、透析終了直前に透析回路から血液を採取し、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度を測定した。脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度は血漿を凍結保存しCLEIA法で測定した。

4) 統計学的検討

連続変数は平均±標準偏差で表した。治療開始前後の各パラメーター変化はrepeated measure one-way分散分析法を行い、有意と判定された場合はFisher's PLSD法を用いて投与前値と比較した。いずれの検定においても $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 対象背景

対象の平均年齢は 66 ± 10 歳、男性9例、女性4例で、試験開始時の平均左室駆出率は $38 \pm 6\%$ 、平均脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度は 378 ± 174 pg/mlであった。基礎疾患は糖尿病性腎症が約半数(46%)を占めた。透析導入前の二次性高血圧も含め全例に高血圧

Table 1 Baseline characteristics of study subjects

Variables	
Age(yr)	66 ± 10
Male	9 (69)
Duration of hemodialysis(yr)	4.8 ± 1.4
SBP(mmHg)	136 ± 9
DBP(mmHg)	70 ± 6
HR(beats/min)	84 ± 19
LVEDV(ml)	170 ± 33
LVESV(ml)	106 ± 24
LVEF(%)	38 ± 6
BNP(pg/ml)	378 ± 174
Diagnosis	
Diabetes mellitus	6 (46)
Chronic glomerulonephritis	4 (31)
Renal sclerosis	3 (23)
Current medications	
Diuretics	8 (62)
ACE-inhibitors	10 (77)
ARBs	6 (46)

Continuous values are mean ± SD.() : %.
 SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVESV = left ventricular end-systolic volume; LVEF = left ventricular ejection fraction; BNP = brain natriuretic peptide; ACE = angiotensin converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker.

の既往があり、事前に使用されていた降圧薬の内容はアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与率が最も高く(77%), ついで利尿薬(62%), アンジオテンシン受容体拮抗薬(46%)であった(Table 1).

2. 血圧・心拍数の経時変化

収縮期血圧は低用量カルベジロール追加投与前, 投与3, 6, 12, 24ヵ月目でそれぞれ136 ± 9, 123 ± 17, 112 ± 13, 112 ± 14, 112 ± 13mmHgとなり, 投与3ヵ月目より有意な低下を示した(すべて $p < 0.0005$). 拡張期血圧は低用量カルベジロール追加投与前, 投与3, 6, 12, 24ヵ月目でそれぞれ70 ± 6, 77 ± 8, 71 ± 7, 70 ± 8, 69 ± 6mmHgとなり, 投与3ヵ月目に基礎値に比べて有意な上昇($p = 0.0154$)が認められたが, その後は基礎値と有意差を示さなかった. 心拍数は低用量カルベジロール追加投与前, 投与3, 6, 12, 24ヵ月目でそれぞれ84 ± 19, 75 ± 14, 72 ± 13, 70 ± 12,

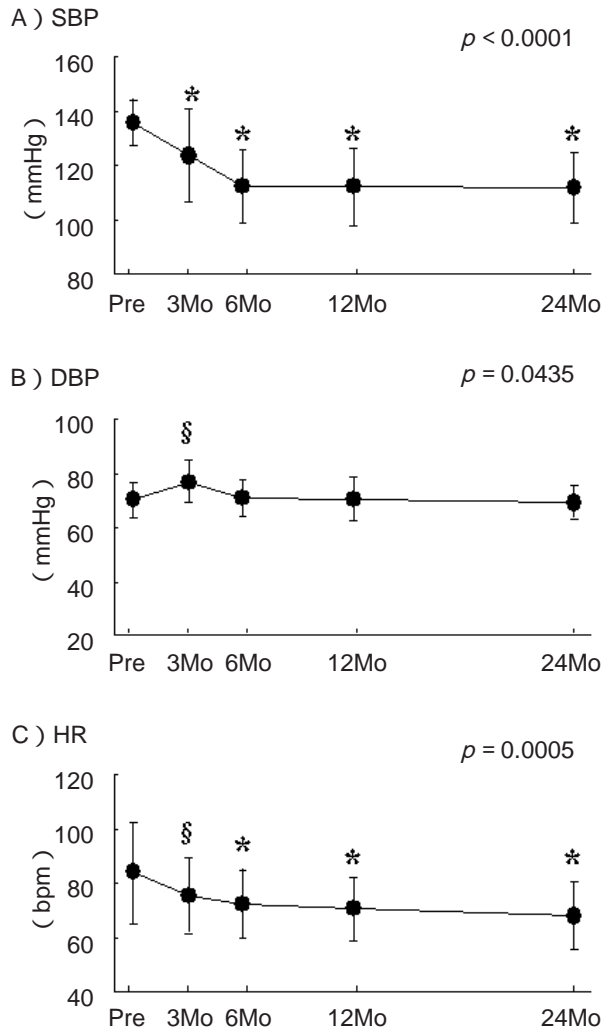


Fig. 1 Effects of additional low-dose carvedilol treatment on systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate

A: Serial changes in systolic blood pressure showing significant decline from 3 months after additional low-dose carvedilol treatment.
 B: Serial changes in diastolic blood pressure.
 C: Serial changes in heart rate showing similar results to systolic blood pressure.
 Data points significantly different from the baseline are denoted * $p < 0.001$ and § $p < 0.05$.
 Abbreviations as in Table 1.

68 ± 12回/minとなり, 投与6ヵ月目より有意な低下を示し, その後も低下傾向を示した(すべて $p < 0.05$; Fig. 1).

3. 心エコー図検査指標の経時変化

左室拡張末期容積は低用量カルベジロール追加投与前, 投与3, 6, 12, 24ヵ月目でそれぞれ170 ± 33,

178 ± 33, 157 ± 26, 151 ± 26, 147 ± 25 ml となり, 投与3ヵ月目に有意な拡大を示したのちに6ヵ月目から有意な縮小を示した(すべて $p < 0.05$). 左室収縮末期容積は低用量カルベジロール追加投与前, 投与3, 6, 12, 24ヵ月目でそれぞれ 106 ± 24, 111 ± 23, 80 ± 17, 78 ± 19, 74 ± 19 ml となり, 投与6ヵ月目より基礎値に比べて有意な縮小を示した(すべて $p < 0.0001$). 左室駆出率は低用量カルベジロール追加投与前, 投与3, 6, 12, 24ヵ月目でそれぞれ 38 ± 6%, 38 ± 7%, 49 ± 5%, 49 ± 5%, 49 ± 5% となり, 投与6ヵ月目より基礎値に比べて有意に改善した(すべて $p < 0.0001$; Figs. 2 - A - C).

4. 血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度の経時変化

血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度は低用量カルベジロール追加投与前, 投与3, 6, 12, 24ヵ月目でそれぞれ 378 ± 174, 348 ± 208, 181 ± 122, 211 ± 103, 158 ± 79 pg/ml となり, 投与6ヵ月目より基礎値に比べて有意な低下が認められた(すべて $p < 0.001$; Fig. 2 - D).

考 察

無症候性左室収縮不全例は住民調査で3-6%潜在する¹²⁾といわれているが, これらは左室収縮不全に起因する心不全例の頻度とほぼ同等と考えられており, その予後も症候性心不全例とほぼ同等とする報告もある^{12,13)}. また近年, 神経体液性因子測定ガイド下の心不全管理が行われるようになり, これら潜在性心不全例(ステージB, とくに無症候性左室収縮不全)に対する治療の介入に関して議論も行われるようになってきた¹⁴⁻¹⁶⁾. すでにアンジオテンシン変換酵素阻害薬中エナラプリルは, 心不全治療ガイドラインの改定でも, 潜在性心機能障害例に対し無症候性期からの投与が推奨される唯一の薬剤として確立しているが⁴⁾, カルベジロールをはじめとする 遮断薬群も予後を改善する心不全治療薬として確立しており⁵⁻⁹⁾, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬とは異なる作用を持つため, 今後, 無症候性左室収縮不全例に対する治療薬としての検討を要すると考えられる. しかしながら, この無症候性心機能障害例における 遮断薬治療は, 心筋梗塞後例以外での評価はいまだ一定し

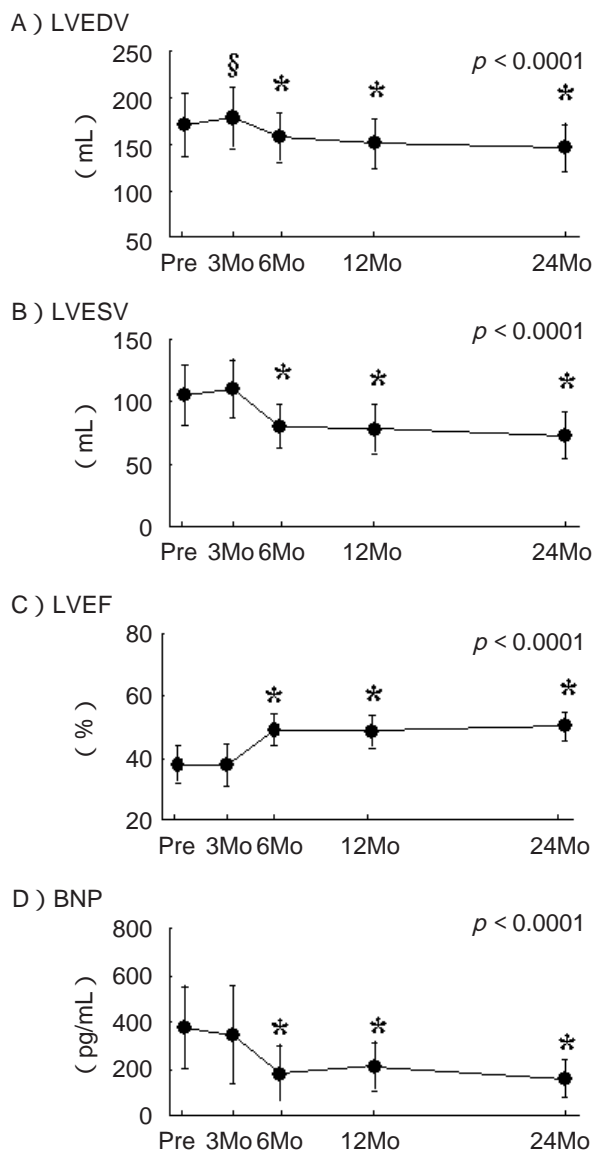


Fig. 2 Effects of additional low-dose carvedilol treatment on left ventricular end-diastolic volume, left ventricular end-systolic volume, left ventricular ejection fraction, and brain natriuretic peptide

A - C: Two-year echocardiographic data revealing significant attenuation of pathophysiologic remodeling, with smaller left ventricular cavities and higher left ventricular ejection fraction after 3 months.

D. Brain natriuretic peptide levels were significantly decreased after 6 months.

Data points significantly different from the baseline are denoted * $p < 0.001$ and § $p < 0.05$.

Abbreviations as in Table 1.

ていない⁹⁾。

今回我々は、外来の安定した維持透析例を対象に、元来はカルベジロール追加投与の基準には該当しない、心不全の既往のない潜在性左室収縮不全を伴った例に低用量カルベジロール追加治療を行い、左室機能・形態学的変化、神経体液性因子の変化から予防的効果を観察した。心不全例に対するカルベジロールの左室機能・形態学的改善効果は、交感神経活性抑制効果や抗酸化作用などの急性薬理効果以外に薬理効果を基盤として心筋に生物学的変化が起こるためと考えられており、心機能改善は負荷条件の変化によるものではなく収縮特性の増加そのものにあり、一般には3ヵ月以上の時間を要するといわれている^{5,6)}。本研究では左室収縮特性変化や左室拡張機能変化を個別に評価できていないため言及はできないが、左室収縮末期容積の低下が認められたことから収縮特性変化が介在している可能性が、また徐脈化に伴う左室拡張機能の改善なども影響を及ぼしている可能性が示唆され、結果として低用量カルベジロール追加治療開始後6ヵ月目より左室機能・形態学的改善、神経体液性因子の改善が出現し、これらの効果が24ヵ月間持続したことを確認した。以上より、無症候性左室収縮不全合併維持透析例に対する低用量カルベジロール追加治療は左室機能・形態学的改善、神経体液性因子の改善を示し、心不全発症予防的効果が期待できると考えられた。

しかしながら、カルベジロールを対象薬とした心不全治療効果に関するほとんどの報告は用量依存性であり、低用量を推奨する報告はない^{6,7,10,11)}。本研究は対照が存在しないうえ、単一用量設定での観察研究のため正確な判断は困難であるが、本研究で得られた低用量での作用出現に関しては、まず透析療法例に特異的

な反応であった可能性が示唆される。カルベジロールは肝代謝で理論的には透析や腎機能の影響を受けないが、通常、維持透析例は体液量の低下に起因した相対的肝血流低下や血清アルブミン値の低下した状態にあり、ジゴキシン同様、健常者と異なる薬理動態を示し、結果的に常用量を忍容せず、一方で低用量でも十分に効果を発揮した可能性が考えられた。Ciceら^{10,11)}の報告のように維持透析例においても明らかな用量依存性が存在するが、これらは我が国で施行された研究ではないため、欧米で行われたMOCHA試験⁶⁾と我が国で行われたMUCHA試験⁷⁾の差異と同様、至適投与量に関しては日本人を用いた比較研究が必須と思われる。今後、長期投与例における薬物血中濃度動態の観察や用量設定を変えた比較試験などを行うことにより判断が可能となるかもしれない。また一方で、無症候性例に特異的な薬剤反応性についても検討を要するものと考えられ、今後、非透析例に対しても予防的低用量カルベジロール追加治療効果を検討する必要があると考えられた。

結 語

無症候性左室収縮不全合併維持透析例に対する低用量カルベジロール追加治療は左室機能・形態学的改善、神経体液性因子の改善を示し、心不全発症予防的効果が期待できる。カルベジロールは肝代謝で理論的には透析や腎機能の影響を受けないが、体液量の低下や血清アルブミン値の低下した維持透析例においては低用量で十分に効果を発揮した可能性もある。今後、非透析例に対しても低用量カルベジロール追加治療の予防効果を検討する必要があると考えられた。

要 約

目 的: 心不全の既往のない潜在性左室収縮不全合併維持透析例に低用量カルベジロール追加治療を行い、2年間の左室機能・形態変化、神経体液性因子変化を観察し、低用量カルベジロール追加治療の不全心発症予防的効果を検討した。

方 法: 無症候性の左室収縮不全(左室駆出率<45%)合併維持透析13例を対象にカルベジロール5mg/透析日(週3回)の追加投与を行い、投与開始前、投与3, 6, 12, 24ヵ月目に心エコー図検査と血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度の測定を施行した。

結 果: 調査期間中に重篤な合併症を惹起した症例はなかった。低用量カルベジロールの追加治療後6ヵ月目から有意な左室収縮末期容積の縮小(170 ± 33 から 157 ± 26 ml, $p < 0.0001$)と左室駆

出率の増加($38 \pm 6\%$ から $49 \pm 5\%$, $p < 0.0001$)を示し, その後24ヵ月間維持された。血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度も6ヵ月目に有意な低下(378 ± 174 から $181 \pm 122 \text{ pg/ml}$, $p < 0.0001$)を示し, その後も低値が維持された。

結論: 無症候性左室収縮不全合併維持透析例に対する低用量カルベジロール追加治療は左室機能・形態学的改善, 神経体液性因子の改善を示し, 心不全発症予防的効果が期待できる。カルベジロールは肝代謝で理論的には透析や腎機能の影響を受けないが, 体液量の低下や血清アルブミン値の低下した維持透析例においてはジゴキシンのように低用量で十分に効果を発揮した可能性もある。通常, 用量を忍容しない潜在性左室収縮不全合併維持透析例に対する追加投与においては血中濃度測定やモニタリングによる容量設定が必要と考えられる。

J Cardiol 2006 Jun; 47(6): 285 - 291

文献

- 1) The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; **325**: 293 - 302
- 2) Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S, for the CONSENSUS Trial Group: Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; **69**: 103 - 107
- 3) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; **341**: 709 - 717
- 4) 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, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult-Summary Article: 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. *J Am Coll Cardiol* 2005; **112**: e154 - e235
- 5) CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of beta-blockade in heart failure: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study(CIBIS). *Circulation* 1994; **90**: 1765 - 1773
- 6) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N, for the MOCHA Investigators: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; **94**: 2807 - 2816
- 7) Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, Toyooka T, Handa S, Yokoyama M, Matsuzaki M, Takeshita A, Origasa H, Matsui K, Hosoda S, for the MUCHA Investigators: Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: The Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment(MUCHA)trial. *Am Heart J* 2004; **147**: 324 - 330
- 8) Costalunga A, Gavazzi A: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomized trial. *Ital Heart J* 2001; **2**(Suppl): 1246 - 1247(in Italian)
- 9) Komajda M, Lutiger B, Madeira H, Thygesen K, Bobbio M, Hildebrandt P, Jaarsma W, Riegger G, Ryden L, Scherhag A, Soler-Soler J, Remme WJ, for the CARMEN investigators and co-ordinators: Tolerability of carvedilol and ACE-inhibition in mild heart failure: Results of CARMEN(Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF EvaluationN) *Eur J Heart Fail* 2004; **6**: 467 - 475
- 10) Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A, Russo PE, Marinelli G, Pavese F, Iacono A: Dilated cardiomyopathy in dialysis patients - beneficial effects of carvedilol: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 407 - 411
- 11) Cice G, Ferrara L, D Andrea A, D Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, Russo PE, Golino P, Calabro R: Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: A prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1438 - 1444
- 12) Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS: The epidemiology of " asymptomatic " left ventricular systolic dysfunction: Implications for screening. *Ann Intern Med* 2003; **138**: 907 - 916
- 13) Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, Cushman M, Polak J, Gardin JM, Gersh BJ, Aurigemma GP, Manolio TA: Outcome of congestive heart failure in elderly persons: Influence of left ventricular systolic function: The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 631 - 639
- 14) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M:

- Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; **96**: 509 - 516
- 15) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Horie H, Sugimoto Y, Kinoshita M: Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction: Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999; **20**: 1799 - 1807
- 16) Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, Arnold JM, Moye L, Pfeffer M, for the SAVE Investigators: Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 229 - 236