

Od patofizjologii do terapii — rola antagonistów receptora angiotensynowego AT1 w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca

Jacek Kubica¹, Grzegorz Grzešek¹, Aldona Kubica², Adam Sukiennik¹,
Marek Koziński¹ i Władysław Sinkiewicz³

¹Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Zakład Klinicznych Podstaw Fizjoterapii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiovascular Forum* 2007; 12: 3–12

Streszczenie

Patofizjologiczne uzasadnienie stosowania antagonistów receptora angiotensynowego w leczeniu osób z przewlekłą niewydolnością serca znalazło potwierdzenie w wynikach licznych badań klinicznych. Odzwierciedleniem tego są między innymi zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące terapii chorych z niewydolnością serca, które wskazują ARB jako alternatywę dla ACEI u pacjentów z objawami w celu uzyskania poprawy w zakresie choroby i śmiertelności. Leki z grupy ARB mogą być stosowane łącznie z ACEI u chorych, u których nadal występują objawy mimo stosowania jednego z tych preparatów. W artykule przedstawiono patofizjologiczne przesłanki i wyniki dużych prób klinicznych dotyczące stosowania leków tej grupy u chorych z niewydolnością serca. (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2: 265–275)

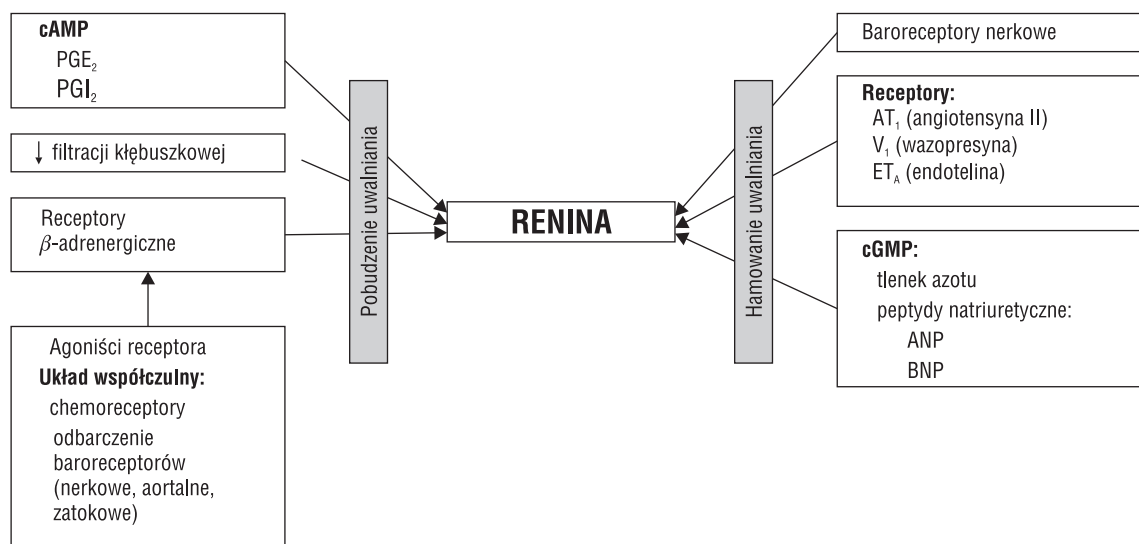
Słowa kluczowe: niewydolność serca, antagoniści receptora angiotensyny, układ renina–angiotensyna–aldosteron

Wstęp

Niewydolność serca, mimo znaczących postępów w zakresie farmakoterapii oraz nefarmakologicznych metod leczenia, nadal wiąże się z dużą śmiertelnością i zmniejszoną jakością życia. Jednocześnie

w społeczeństwach krajów uprzemysłowionych gwałtownie zwiększa się liczba chorych z niewydolnością serca. Główną przyczyną tego niepokojącego zjawiska jest poprawa skuteczności medycyny prowadząca do wydłużenia średniego czasu życia. Ten pozorny paradoks znacząco zmienił profil przyczyn hospitalizacji oraz powodów zgonów ze zwiększeniem udziału niewydolności serca. Stała się ona poważnym problemem nie tylko w wymiarze czysto medycznym, ale także ekonomicznym i społecznym, skłaniając do podejmowania intensywnych badań, których celem jest wypracowanie optymalnych strategii w zakresie diagnostyki i terapii [1].

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Kubica
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CM UMK
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24
e-mail: kikkardiol@cm.umk.pl



Rycina 1. Regulacja uwalniania reniny

Obecne wielokierunkowe podejście do leczenia chorych z niewydolnością serca jest w coraz większej mierze oparte na zrozumieniu zaburzeń mechanizmów regulacyjnych, odgrywających kluczową rolę w patogenezie tej choroby. Z tego powodu układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*) znalazł się w centrum zainteresowania lekarzy i naukowców.

W klasycznie pojmowanym układzie RAA istnieje kilka zasadniczych ogniw:

- renina (proteaza wykazująca selektywność w stosunku do angiotensynogenu) wydzielana przez aparat przykłębuszkowy;
- angiotensyna I (Ang I) — peptyd o słabych właściwościach biologicznych, który powstaje wskutek działania reniny na produkowany w wątrobie angiotensynogen;
- konwertaza angiotensyny (ACE, *angiotensin convertaze enzyme*) — nieselektywna proteaza przekształcająca między innymi Ang I w Ang II, degradująca bradykininę i działająca na inne substancje biologicznie czynne, produkowana głównie przez śródbłonek naczyń;
- angiotensyna II (Ang II) — peptyd o silnych właściwościach biologicznych; fizjologicznie stymuluje głównie receptory AT1, a u osób z niewydolnością serca lub nadciśnieniem tętniczym także receptory AT2;
- aldosteron (mineralokortykosteroid) — głównym źródłem jest kora nadnerczy [2–4].

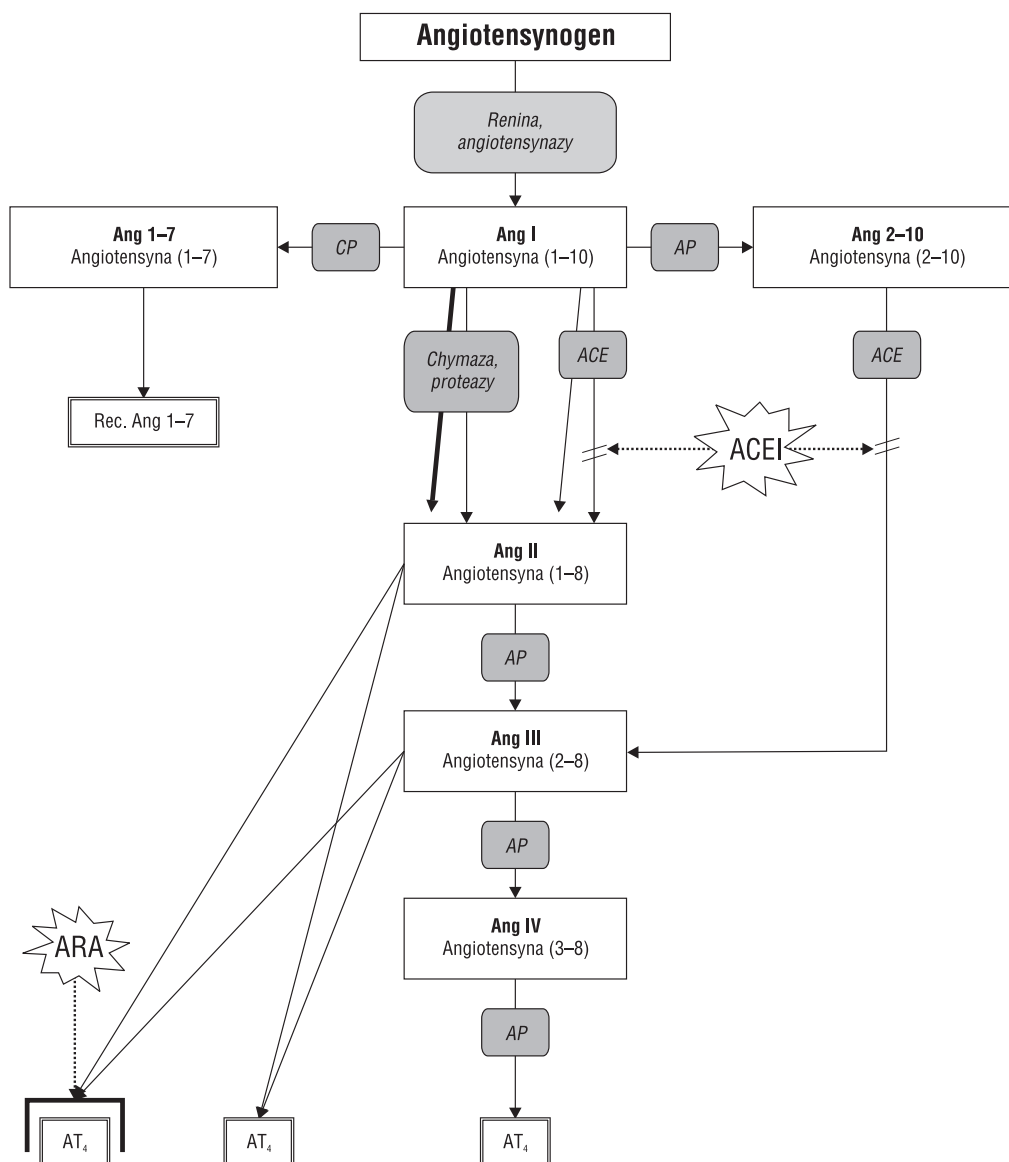
Niezależnie od klasycznego, systemowego układu RAA, bardzo ważną rolę odgrywają lokalne, tkankowe układy RAA, które wpływają na czynność i strukturę narządów na drodze parakrynej.

Renina jest pierwszym kluczowym ogniwem układu RAA. Stymulacja receptorów beta-adrenergicznych jest jednym z czynników silnie wzmagających jej wydzielanie (ryc. 1). Substratem reniny jest angiotensynogen (Agt), który pod jej wpływem ulega przekształceniu w Ang I.

Pod wpływem działania różnych enzymów proteolitycznych z Ang I (Ang 1–10) mogą powstawać związki o odmiennych właściwościach biologicznych. Pod wpływem ACE, chymazy i niektórych innych proteaz dochodzi do odszczepienia dwupeptydu i powstaje Ang II (Ang 1–8), która z kolei, w wyniku działania aminopeptydazy, może ulegać przekształceniu do Ang III (Ang 2–8) i dalej — do Ang IV (Ang 3–8) (ryc. 2). Zarówno Ang III, jak i Ang IV mają silne właściwości synergistyczne w stosunku do Ang II. Jednakże Ang I może także zostać przekształcona pod wpływem karboksypeptydazy w Ang [1–7], która działa antagonistycznie w stosunku do Ang II.

Angiotensyna II wywiera swoje działanie biologiczne poprzez receptory AT1, AT2, AT3 i AT4. Dotychczas w pełni nie poznano roli receptorów AT3 i AT4, jednak wydaje się, że w organizmie człowieka nie jest ona duża [2, 3].

Stymulacja receptorów AT1 prowadzi do uwalniania aldosteronu, a oprócz tego do hipertrofii i hiperplazji komórek oraz do wzrostu stężenia jonów Ca^{2+} w komórkach mięśniówki naczyń i serca. Konsekwencją napływu jonów Ca^{2+} do miocytów w ścianie naczyń krwionośnych jest wzrost obciążenia następczego (wywołany zwiększeniem napięcia ściany tętnic), a także spotęgowanie siły skurczu mięśnia sercowego. W rezultacie zwiększa się



Rycina 2. Schemat kaskady syntezy angiotensyn. Przedstawiono główne punkty uchwytu dla stosowanej obecnie interwencji farmakologicznej w działaniu układu RAA

wartość ciśnienia tętniczego, a długoterminowym efektem jest przerost serca i zwiększenie grubości mięśniówki tętnic.

Angiotensyna II nie przechodzi przez barierę krew-mózg. Istnieją jednak bogate w receptory angiotensynowe (głównie AT1) obszary chemoreceptywne, tworzące tzw. narząd okołokomorowy. Te obszary mózgowia są odpowiedzialne za aktywację ośrodków zawiadujących gospodarką wodno-elektrolitową i regulujących funkcje układu krążenia. Angiotensyna II powstaje także w ośrodkowym układzie nerwowym, w wyniku tkankowej konwersji powstającego w komórkach glejowych angiotensynogenu. Efektem wzmożonej aktywacji układu

RAA zarówno osoczowego, jak i tkankowego jest wtórna aktywacja adrenergiczna oraz zwiększenie stężenia wazopresyny w surowicy krwi. W niewydolności serca jest to ważny mechanizm prowadzący do przeciążenia objętościowego, wynikającego ze wzmożonej resorpcji wody oraz zwiększonej aktywności ośrodka pragnienia [5, 6].

U zdrowych dorosłych osób dominują receptory AT1, natomiast receptory AT2 po fazie życia płodowego zanikają, a ich ekspresja jest stosunkowo niewielka. Jednak rozwijająca się niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze prawdopodobnie powoduje wzrost ekspresji tego receptora, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby receptorów AT1.

Skutki pobudzenia receptorów AT1 i AT2 są zasadniczo przeciwstawne [3].

Aktywacja receptorów AT2 zwiększa wytwarzanie czynników naczyniorozszerzających: NO, PGI2 i bradykininy. Jednocześnie dochodzi do zamknięcia kanałów wapniowych i otwarcia kanałów potasowych, co nasila wazodylatację. Stymulacja receptorów AT2 wywiera także działanie antyproliferacyjne i nasila apoptozę [2, 3].

Ostatnim ogniwiem układu RAA jest aldosteron. Jego „działanie nerkowe” polega na zwiększeniu wydalania potasu przy jednoczesnym zatrzymywaniu sodu i wody, prowadząc do zwiększenia wypełnienia łożyska naczyniowego, a w konsekwencji — do wzrostu obciążenia wstępnego serca. Poza wpływem na elektrolity przewlekła hiperaldosteronemia powoduje przerost serca i zwiększenie zawartości kolagenu w jego ścianie [3, 4].

Wśród leków silnie wpływających na układ RAA 4 grupy mają aktualnie największe znaczenie w praktyce klinicznej. Należy tu wymienić leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagonistów receptora angiotensynowego AT1 (ARB, *angiotensin receptor blockers*) i antagonistów aldosteronu [4].

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie roli antagonistów receptora angiotensynowego w kompleksowej terapii chorych z przewlekłą niewydolnością serca.

Antagoniści receptora angiotensynowego (terapia pojedyncza)

Zaburzenia skurczowej lub rozkurczowej funkcji serca prowadzą do uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych, wyrażających się między innymi pobudzeniem układu RAA. Krótkotrwałe pobudzenie tego układu skutecznie chroni przed pojawieniem się objawów niewydolności serca, jednak jego długofalowa stymulacja prowadzi do nieodwracalnych niekorzystnych zmian, których konsekwencją jest wzrost chorobowości i śmiertelności. Zatem oddziaływanie na różne ogniwa układu RAA, którego celem jest hamowanie jego aktywności, powinno poprawiać rokowanie u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Jednym z dostępnych terapeutycznie punktów uchwytu jest receptor AT1. Skuteczność takiej strategii leczenia zweryfikowano w kilku badaniach klinicznych [7–10].

W badaniu *Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure* (STRETCH) w grupie 844 chorych z niewydolnością serca zaliczonych do II lub III klasy według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA)

z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynoszącą 30–45%, nieprzyjmujących leków z grupy ACEI, wykazano, że kandesartan, w porównaniu z placebo, znamienne zwiększał tolerancję wysiłku, przy czym efekt zależał od dawki. Zgodnie z oczekiwaniami w grupie otrzymującej aktywne leczenie wzrosła aktywność reninowa osocza i stężenie angiotensyny II, a jednocześnie obniżeniu uległo stężenie aldosteronu [7].

Efekty stosowania walsartanu jako dodatkowego leku w grupie standardowo leczonych osób z niewydolnością serca oceniano w badaniu *Walsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) [8]. Do próby włączono 5010 pacjentów z niewydolnością serca w II–IV klasie według NYHA. W analizie przeprowadzonej w podgrupach wykazano, że walsartan znamienne zmniejszał śmiertelność ($p = 0,012$) oraz występowanie złożonego punktu końcowego (zgon, resuscytacja, konieczność podawania leków dożylnych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) w grupie 226 pacjentów ($p = 0,003$), którzy nie otrzymywali ACEI ani leków beta-adrenolitycznych. Podobnie wśród 366 pacjentów, którzy nie przyjmowali inhibitorów ACE, niezależnie od tego, czy leczono ich beta-blokerem, czy też nie, zastosowanie walsartanu zmniejszało zarówno ryzyko zgonu (aż o 31,1%), jak i wystąpienia złożonego punktu końcowego (aż o 44%) [8].

Program kliniczny *The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity* (CHARM) [9, 10] zaprojektowano jako 3 niezależne, równoległe, zintegrowane, randomizowane badania kliniczne porównujące terapię kandesartanem z placebo w trzech odmiennych, ale uzupełniających się wzajemnie populacjach chorych z niewydolnością serca. Jednym z ramion programu — badaniem *CHARM-Alternative* — objęto 2028 chorych z LVEF równą lub mniejszą 40% nieprzyjmujących ACEI z powodu wcześniejszej nietolerancji leków z tej grupy. Jego celem było sprawdzenie, czy leczenie kandesartanem może zmniejszyć śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Częstość występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca, w grupie stosującej aktywną terapię wynosiła 37%, a w grupie przyjmującej placebo — 41% (RR = 0,86; $p < 0,0001$) [9, 10].

Podsumowując przytoczone wyżej wyniki badań, należy stwierdzić, że ARB są bez wątpienia skutecznymi lekami poprawiającymi rokowanie w niewydolności serca i jako takie stałyby się zapewne lekami z wyboru, gdyby nie fakt, że od dłuższego czasu istnieją preparaty hamujące powstawanie

angiotensyny II poprzez oddziaływanie na konwertazę angiotensyny, czyli inhibitory ACE. W tej sytuacji oczywiste jest pytanie, które leki, ARB czy ACEI, są skuteczniejsze w terapii niewydolności serca?

Na korzyść ARB przemawia odkrycie alternatywnej, niezależnej od konwertazy drogi powstawania angiotensyny II, w której główną rolę odgrywają inne proteazy, a wśród nich przede wszystkim chymaza [11, 12]. W badaniach przeprowadzonych wśród zdrowych ochotników wykazano, że inhibitory ACE nie hamują towarzyszącego wysiłkowi wzrostu stężenia angiotensyny II, który skutecznie ograniczało podanie inhibitora chymazy [13, 14]. Jorde i wsp. [15] wykazali, że mimo stosowania nawet maksymalnych rekomendowanych dawek inhibitorów ACE nie dochodzi do całkowitego zablokowania powstawania angiotensyny II. Ponadto inni badacze [2, 16] stwierdzili, że u części chorych z niewydolnością serca stężenie angiotensyny II jest zwiększone mimo stosowania inhibitorów ACE, niezależnie od dawki i czasu trwania terapii lekami z tej grupy. Wydaje się zatem, że za to zjawisko muszą być odpowiedzialne wspomniane wyżej, alternatywne (niezależne od konwertazy angiotensyny) szlaki powstawania angiotensyny II z udziałem innych enzymów, takich jak chymaza [17]. Trzeba podkreślić, że u chorych, u których odnotowano zwiększone stężenie angiotensyny II mimo stosowania inhibitorów ACE, rokowanie jest gorsze niż u pozostałych [16]. Podobnego znaczenia rokowniczego nie ma obserwowane u pacjentów przyjmujących ARB zwiększenie stężenia angiotensyny II, będące wynikiem sprzężenia zwrotnego po zablokowaniu receptorów AT1 [2].

Badania, w których wykazano istnienie receptorów dla angiotensyny o korzystnym wpływie na strukturę i funkcję układu krążenia (przede wszystkim AT2), stanowią dodatkową przesłankę dla wybiórczego blokowania receptorów AT1. Podanie ARB choremu z niewydolnością serca powoduje zwiększenie stężenia angiotensyny II (w mechanizmie sprzężenia zwrotnego), która stymuluje korzystnie działające receptory AT2, przy jednoczesnym wyeliminowaniu szkodliwych konsekwencji pobudzenia receptorów AT1 [17–19]. Antagoniści receptora angiotensynowego AT1 prawdopodobnie hamują także uwalnianie aldosteronu, ponieważ odbywa się ono za pośrednictwem receptora AT1. Niemniej jednak aldosteron może być nadal uwalniany pod wpływem innych sytmulantów (np. potasu) [20, 21].

Stymulacja korzystnie działających receptorów AT2 przy jednoczesnym zablokowaniu szkodliwych konsekwencji pobudzenia receptorów AT1 [18] potencjalnie mogłaby być bardziej korzystna niż

zmniejszenie stężenia angiotensyny II w wyniku działania inhibitorów ACE. Wyniki próby *Evaluation of Losartan in Elderly* (ELITE) wydawały się potwierdzać tę hipotezę [22]. Celem tego badania było porównanie skuteczności losartanu z kaptoprilem w leczeniu chorych po 65. roku życia z niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA) i LVEF poniżej 40%. Po niespełna rocznej obserwacji śmiertelność całkowita była o 46% niższa ($p = 0,035$) w grupie leczonych losartanem (4,8%) w porównaniu z grupą osób przyjmujących kaptopril (8,7%). Ponadto losartan okazał się lekiem lepiej tolerowanym niż kaptopril. Z powodu wystąpienia działań niepożądanych terapię przerwało odpowiednio: 12,2% i 20,8% badanych ($p < 0,002$). Wykazana w tym badaniu mniejsza śmiertelność przy lepszej tolerancji terapii w grupie przyjmującej losartan mogła być zapowiedzią przełomu w leczeniu chorych z niewydolnością serca. Jednak zasadniczym mankamentem ograniczającym znaczenie uzyskanych wyników, jako dowodów na przewagę nowej metody leczenia, była dość mała liczebność (722 chorych) badanej populacji [22]. Dlatego wkrótce przeprowadzono kolejne większe badania.

Głównym celem próby *Losartan Heart Failure Survival Study* (ELITE II) było sprawdzenie, czy losartan rzeczywiście skuteczniej niż kaptopril zmniejsza śmiertelność u chorych z niewydolnością serca [23]. Tym razem badana populacja była znacznie większa i liczyła 3152 pacjentów po 60. roku życia z objawami niewydolności serca (w II–IV klasie wg NYHA) i LVEF poniżej 40%. Losartan także w tym przypadku był lekiem lepiej tolerowanym niż kaptopril (leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych przerwało odpowiednio: 9,7% i 14,7% badanych; $p < 0,001$). Niestety, śmiertelność w porównywanych grupach nie różniła się znacząco i wynosiła 17,7% wśród leczonych losartanem oraz 15,9% w grupie otrzymującej kaptopril [23].

Podobnie w próbie *Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction* (RESOLVD), w której badacze porównywali wpływ kandesartanu i enalaprilu na różne parametry niewydolności serca, nie wykazano przewagi żadnego z tych leków [24, 25].

Skuteczności losartanu w porównaniu z kaptoprilem w leczeniu chorych z zawałem serca i objawami niewydolności lub dysfunkcji skurczowej lewej komory serca oceniano w badaniu *Optima Trial In Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (OPTIMAAL) [26, 27]. Do próby włączono 5477 chorych po 50. roku życia z ostrym zawałem serca i objawami niewydolności lub/i LVEF poniżej 35% lub/i wymiarem końcoworozkurczowym

lewej komory ponad 65 mm. Po trwającym średnio 2,7 roku okresie obserwacji stwierdzono, że losartan był lekiem co prawda lepiej tolerowanym, ale jednocześnie odnotowano tendencję do większej śmiertelności całkowitej w tej grupie ($p = 0,069$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kaptopril (odpowiednio: 18,2% i 16,4%). Ponadto śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych była znamienne wyższa w grupie osób przyjmujących losartan (15,3% vs. 13,3%; $p = 0,032$). W analizie przeprowadzonej *ex post* badacze sugerowali, że zastosowana dawka losartanu i sposób jej zwiększania nie odpowiadały w wystarczającym stopniu sprawdzonemu schematowi leczenia kaptoprilem, co było przyczyną takich, a nie innych wyników badania [26, 27].

Sprawdzenie, czy leczenie walsartanem zwiększa przeżywalność w porównaniu z potwierdzoną we wcześniejszych badaniach terapią kaptoprilem było jednym z celów prób *Valsartan in Acute Myocardial Infarction* (VALIANT) [28]. Kryteria włączenia były niemal identyczne jak w badaniu OPTIMAAL: choroby po zawale serca powikłanym objawową niewydolnością serca i/lub istotną skurczową dysfunkcją lewej komory ($LVEF \leq 35\%$). Po średnio 2 latach obserwacji 14 808 pacjentów śmiertelność z wszystkich przyczyn była podobna w porównywanych grupach, podobnie jak częstość wtórnego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowny zawał i hospitalizację z powodu niewydolności serca [28].

W świetle nadziei rozbudzonych próbą ELITE wyniki późniejszych badań: ELITE II, RESOLVED, VALIANT, a w szczególności OPTIMAAL, można by interpretować jako niepowodzenie, gdyby nie fakt, że ARB były porównywane z ACEI, stanowiącymi trzon postępowania terapeutycznego u chorych z niewydolnością serca [1, 29, 30]. Inhibitory ACE, jak wcześniej udowodniono, znacząco poprawiają rokowanie w tej grupie chorych. Zatem stwierdzenie, że zastosowanie niektórych ARB (na pewno walsartanu) przynosi takie same korzyści odnośnie do przeżycia i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych jak ACEI, upoważnia do wniosku, iż ARB może być skuteczną alternatywą terapeutyczną dla ACEI u pacjentów z niewydolnością serca. Ma to niebagatelne znaczenie praktyczne wobec zdarzających się objawów nietolerancji leków z grupy ACEI [1, 29, 30].

Antagoniści receptora angiotensynowego i inhibitory konwertazy angiotensyny (terapia podwójna)

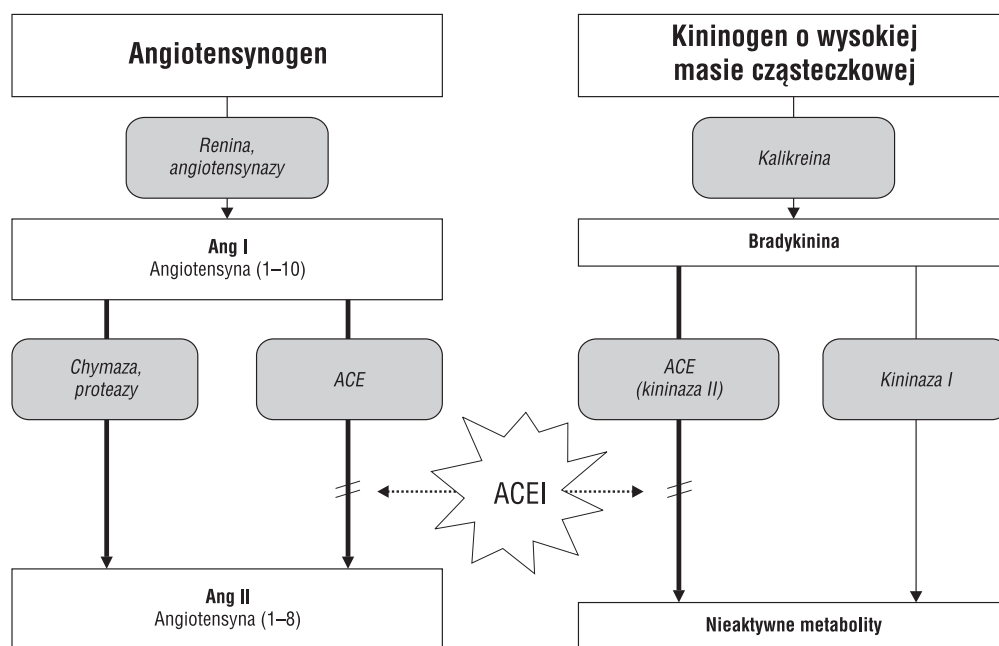
Początkowo uważano, że efekty działania ACEI da się wyjaśnić zmniejszeniem powstawania angio-

tensyny II. Jednakże już w latach 80. XX wieku wykazano, że tak nie jest [12]. Co więcej, stwierdzono, że długotrwałe stosowanie ACEI może usprawniać alternatywną drogę powstawania angiotensyny II, powodując po pewnym czasie wzrost jej stężenia nawet do wartości obserwowanych przed leczeniem [15, 17, 31]. Gdyby zatem jedynym mechanizmem działania ACEI było, jak sugeruje nazwa, hamowanie aktywności ACE, byłyby to zapewne leki o bardzo ograniczonej skuteczności. Tak jednak nie jest. Inhibitory ACE blokują także rozpad bradykininy do nieaktywnych peptydów (ryc. 3) [32]. Wzrost stężenia bradykininy, poprzez zwiększoną stymulację śródbłonkowych receptorów B2, powoduje uwolnienie prostaglandyn oraz NO. Uwolnienie tych silnych naczyniorozszerzających czynników z komórek śródbłonka jest związane z dodatkową potencjalną korzyścią polegającą na zwiększeniu stężenia endogenego tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*) [2, 32, 33]. Ponadto warto pamiętać, że sama bradykinina poprzez bezpośrednie działanie na kanalki nerkowe ma wpływ natriuretyczny [2]. O tym, że wzrost stężenia bradykininy odgrywa istotną rolę w mechanizmie działania ACEI, przekonują prace Horinga i wsp. [32] oraz Gainera i wsp. [33], którzy wykazali, że podanie specyficznego antagonisty bradykininy może zmniejszyć efekty kliniczne działania tych leków.

Istnieją także inne, potencjalnie ważne klinicznie skutki działania ACEI. Jedynym enzymem odpowiedzialnym za rozpad peptydu N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro (Ac-SDKP) jest ACE. W badaniach eksperymentalnych Pokharel i wsp. [34] stwierdzili, że wzrost stężenia tego peptydu (pod wpływem ACEI) powoduje zmniejszenie zawartości kolagenu w mięśniu sercowym, co bez wątpienia może mieć istotne znaczenie w patomechanizmie remodelingu lewej komory oraz rozkurczowej niewydolności serca.

Dodatkowym korzystnym mechanizmem działania ACEI jest powodowany przez nie wzrost stężenia angiotensyny 1–7 [20].

Niewydolność serca powoduje aktywację RAS. Podwyższonym stężeniom reniny, angiotensyny II i aldosteronu towarzyszą zwiększone stężenia BNP i wazopresyny [35]. Analizując mechanizmy działania ACEI i ARB, teoretycznie wydaje się, że pacjenci z niewydolnością serca i silną aktywacją RAS powinni odnieść największe korzyści z terapii łączonej lekami z obu tych grup (tab. 1). Taka strategia, zachowując korzyści wynikające z podwyższonego stężenia bradykininy (efekt ACEI), powinna przynieść dodatkowy zysk będący skutkiem zablokowania



Rycina 3. Punkty działania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) w procesie syntezy angiotensyny II oraz metabolizmu bradykininy

receptorów AT1 i stymulacji receptorów AT2 (efekt ARB) [2, 4].

Próby kliniczne miały wykazać, czy synergistyczny efekt może być rzeczywiście osiągnięty [8–10, 24, 25, 36].

W badaniu RESOLVED terapia łączona kandesartanem i enalapremem skuteczniej obniżała stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) niż monoterapia którymkolwiek z leków [24, 25].

Tabela 1. Wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) na układ renina–angiotensyna–aldosteron

Czynnik	ACEI	ARB	ACEI + ARB
Aktywność ACE	↓	–	↓
Stężenie reniny	↑	↑	↑↑
Stężenie Ang I	↑	↑	↑↑
Stężenie Ang II	↓	↑	–
Stężenie Ang (1–7)	↑	–	↑
Stężenie bradykininy	↑	–	↑
Ac-SDKP	↑	–	↑
Stymulacja AT1R	–	↓↓	↓↓
Stymulacja AT2R	–	↑	↑
Stężenie aldosteronu	↓	↓	↓

W badaniu Val-HeFT [8] po prawie 2-letnim średnim czasie obserwacji okazało się, że włączenie walsartanu w grupie osób leczonych ACEI, ale nieotrzymujących beta-blokera, znamienne ($p = 0,002$) zmniejszało częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon, resuscytacja, konieczność podawania leków dożylnych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca). Przy czym warto podkreślić, że efekt był wyraźnie zależny od dawki przyjmowanego ACEI — znamienne statystycznie korzyść odnotowano wyłącznie w podgrupie przyjmujących ACEI w dawce poniżej mediany. Jednocześnie, analizując wyłącznie częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca, okazało się, że znamienne korzystny efekt walsartanu był widoczny niezależnie od dawki przyjmowanego ACEI [8, 37]. W całej badanej populacji, w której niemal wszyscy byli leczeni ACEI (93%), włączenie walsartanu częściej wiązało się z poprawą kliniczną ocenianą w skali NYHA (23,1% vs. 20,7%), a rzadziej z pogorszeniem (10,1% vs. 12,8%; $p < 0,001$). Analiza echokardiograficzna i biochemiczna w podgrupie nieotrzymującej beta-blokera wykazała, że dodanie walsartanu do dotychczasowej terapii chorych z niewydolnością serca powodowało zmniejszenie wymiaru rozkurczowego lewej komory, obniżenie stężenia BNP i norepinefryny w surowicy krwi w porównaniu z placebo [37]. Korzystny wpływ ARB na remodeling LV i aktywację neurohumoralną

prowadzi do wniosku, że angiotensyna II ma swój udział w progresji niewydolności serca, nawet u osób przyjmujących długotrwale ACEI [37]. Dodatkowym argumentem wspierającym tę hipotezę są wyniki uzyskane w trakcie badania SOLVD. Badacze wykazali, że u chorych, u których obserwowano obniżenie LVEF, dochodziło do aktywacji neurohumoralnej mimo leczenia enalapremem [35, 38].

Warto tu odnotować, że istotne statystycznie korzyści związane z terapią w badaniu Val-HeFT (złożony punkt końcowy — śmiertelność i chorobowość) odnotowano przede wszystkim w podgrupach z bardziej zaawansowaną chorobą (chorzy w wyższych klasach NYHA, z niższą LVEF, z większym wymiarem rozkurczowym LV) i z dodatkowymi obciążeniami w postaci towarzyszących chorób (osoby z cukrzycą i/lub z chorobą wieńcową) [8, 37].

Słabiej wyrażone różnice między monoterapią (walsartan lub kaptopril) oraz terapią podwójną (walsartan i kaptopril) stwierdzono w badaniu VALIANT [28]. Wśród chorych po zawale serca powikłanym objawową niewydolnością serca i/lub istotną skurczową dysfunkcją lewej komory (LVEF \leq 35%) nie odnotowano istotnych różnic w śmiertelności ani w częstości występowania wtórnego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowny zawał i hospitalizację z powodu niewydolności serca. Dopiero analiza *post hoc* oparta na raportowanej przez badaczy liczbie hospitalizacji z powodu ponownego zawału serca lub niewydolności serca wykazała godne uwagi różnice. Częstość hospitalizacji z obu tych powodów łącznie w grupie leczonych walsartanem wynosiła 18,7%, wśród leczonych kaptopremem — 19,3%, natomiast w grupie osób otrzymujących terapię skojarzoną walsartanem i kaptopremem — 17,1% i była istotnie niższa w porównaniu z leczonymi kaptopremem ($p = 0,007$). Różnice między grupami, w których stosowano monoterapię, nie były znamienne [28].

Wiedzę na temat celowości hamowania aktywności układu RAA na dwóch różnych poziomach znacznie poszerzył program CHARM [9, 10]. W jednym z badań (*CHARM-Added*) składających się na ten program oceniano wpływ kandesartanu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca u osób w II–IV klasie według NYHA, z LVEF mniejszą lub równą 40%, przyjmujących ACEI. Po 2 latach od włączenia ostatniego pacjenta śmiertelność ze wszystkich przyczyn w całej badanej w programie CHARM populacji była nieznacznie niższa w grupie kandesartanu (23%) w porównaniu z grupą placebo (25%; RR = 0,90; $p = 0,032$). Ta różnica była spowodowana niższą śmiertelnością z przyczyn

sercowo-naczyniowych — odpowiednio: 18% i 20% (RR = 0,87; $p = 0,006$). Obniżenie śmiertelności było szczególnie widoczne wśród chorych z LVEF mniejszą lub równą 40%. Częstość występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca, w grupie z terapią aktywną wynosiła 37%, a w grupie placebo — 41% (RR = 0,86; $p < 0,0001$). Największe znamienne korzyści odnieśli chorzy z LVEF mniejszą lub równą 40%. Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała, że korzystny efekt terapii kandesartanem był niezależny od leczenia towarzyszącego, a w szczególności od stosowania ACEI (*CHARM-Added*) [10]. Natomiast w grupie pacjentów z LVEF powyżej 40% (*CHARM-Preserved*) uzyskane korzyści w zakresie redukcji śmiertelności i częstości występowania złożonego punktu końcowego nie osiągnęły progu istotności statystycznej [9, 10].

Stosowanie łącznie ARB i ACEI dało efekt w postaci zmniejszenia częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego śmiertelność i chorobowość [8–10]. Korzystny wpływ ARB na remodeling LV i aktywację neurohumoralną prowadzi do wniosku, że angiotensyna II ma swój udział w progresji niewydolności serca, nawet u osób przyjmujących długotrwale ACEI. Warto podkreślić, że zarówno analiza *post hoc* wyników badania Val-HeFT, jak i rezultaty badania *CHARM-Added* wykazały największe korzyści związane z terapią łączoną w podgrupach z bardziej zaawansowaną chorobą (chorzy w wyższych klasach według NYHA, z niższą LVEF, z większym wymiarem rozkurczowym LV), czyli u osób z silnie wyrażoną aktywacją układu RAS [2, 10, 37].

Duże badania kliniczne wykazały, że terapia złożona (ARB + ACEI) jest znamienne częściej zarzucana przez pacjentów niż monoterapia [10, 28]. W tych badaniach prawie jeden na czterech leczonych przerywał leczenie głównie z powodu hipotensji, hipokaliemii lub dysfunkcji nerek [4]. Z tego względu lekarze ordynujący taką terapię powinni zachować ostrożność i monitorować swoich pacjentów. Niewątpliwie na częstość występowania działań niepożądanych terapii złożonej może mieć wpływ czas działania stosowanych leków oraz relacje czasowe pomiędzy dawkami przyjęcia każdego z nich [2].

Antagoniści receptora angiotensynowego, inhibitory konwertazy angiotensyny i beta-blokery (terapia potrójna)

Beta-blokery należą do współczesnego kanonu leczenia chorych z niewydolnością serca [1].

Wśród różnych punktów uchwytu hamują także uwalnianie reniny; działają zatem na samym początku układu RAA [39].

Wobec faktu, że terapia podwójna (ARB + ACEI) w niektórych przypadkach może być źle tolerowana, istniały uzasadnione obawy, że hamowanie aktywności układu RAA aż na 3 poziomach (ARB + ACEI + beta-bloker) może spowodować znaczące pogorszenie bezpieczeństwa terapii.

Te obawy zdecydowanie wzrosły po opublikowaniu wyników próby Val-HeFT [8]. W populacji chorych włączonych to tego badania, oprócz badanego leku (walsartanu), aż 93% chorych otrzymywało ACEI, a beta-bloker — 35%. W całej badanej populacji częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon, resuscytacja, konieczność podawania leków dożylnych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) była o 13,2% niższa ($p = 0,009$) w grupie otrzymującej badany lek. Jednakże w grupie 1610 chorych, którzy otrzymywali ACEI i beta-bloker, nieoczekiwanie stwierdzono, że dodanie walsartanu wiązało się ze zwiększeniem śmiertelności ($p = 0,009$) [8].

Niezależnie od korzyści związanych ze stosowaniem walsartanu u chorych z niewydolnością serca, ważnym, a jednocześnie najbardziej niepokojącym sygnałem płynącym z tego badania była zwiększona śmiertelność w grupie, w której zastosowano tak zwaną terapię potrójną (ACEI + ARB + beta-bloker). Obowiązujące standardy terapii nakazywały pilne wyjaśnienie tej obserwacji.

W badaniu RESOLVED zwrócono szczególną uwagę na beta-blokery. Po 19 tygodniach podstawowej terapii (kandesartan w monoterapii lub enalapril w monoterapii lub oba te leki stosowane łącznie) przeprowadzono ponowną randomizację do grupy otrzymującej dodatkowo metoprolol CR (25 mg raz dziennie) lub placebo [25]. Warunkiem randomizacji była dobra tolerancja 12,5 mg metoprololu CR przyjmowanego przez tydzień. Należy zwrócić uwagę, że warunek ten spełniło tylko 426 chorych spośród 768 osób biorących udział w badaniu. Włączenie metoprololu CR wiązało się z niewielką, choć znamioną ($p = 0,001$) poprawą LVEF, w porównaniu z placebo, odpowiednio: 2,4% i -0,05%. W grupie leczonych beta-blokerem stwierdzono także istotnie mniejszy przyrost objętości końcoworozkurczowej ($p = 0,01$) i końcowoskurczowej LV ($p < 0,001$). Mniejsza śmiertelność wśród leczonych metoprololem, wynosząca 3,4% w porównaniu z 8,1% w grupie placebo, okazała się nieistotna statystycznie. Co ciekawe, zgodnie z oczekiwaniami metoprolol obniżał stężenie angiotensyny II i reniny w su-

rowicy krwi, ale jednocześnie stwierdzono wzrost stężenia BNP [25].

W badaniu VALIANT aż 70% pacjentów przyjmowało beta-blokery, ponadto kwas acetylosalicylowy (91%), inne leki przeciwplatekcyjne (25%), statyny (34%), diuretyki oszczędzające potas (9%), inne diuretyki (50%). W analizie przeprowadzonej w grupie przyjmującej walsartan i kaptopril nie wykazano, aby leczenie towarzyszące, a w szczególności stosowanie beta-blokerów, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu bądź wystąpienia złożonego punktu końcowego [28].

W badaniu CHARM dowiedziono, że terapia kandesartanem powoduje redukcję śmiertelności, w szczególności z przyczyn sercowo-naczyniowych, oraz częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała, że korzystny efekt leczenia kandesartanem był niezależny od leczenia towarzyszącego, a zwłaszcza od stosowania ACEI, beta-blokerów i spironolaktonu. W populacji badania *CHARM-Added* korzyści kliniczne terapii potrójnej (ARB + ACEI + beta-bloker) były nawet silniej wyrażone niż u osób otrzymujących terapię podwójną (ARB + ACEI) [9, 10].

Analizując wyniki badania CHARM, w których chorzy otrzymujący terapię potrójną odnosili niewątpliwie korzyści kliniczne [9, 10], w kontekście rezultatów próby Val-HeVT [8], w którym taka kombinacja leków wiązała się ze znaczącym pogorszeniem rokowania, rodzą się pytania o przyczyny tych rozbieżności. Wsunęto hipotezę, że powodem zwiększonej śmiertelności w grupie otrzymującej takie leczenie w badaniu Val-HeVT mogła być nadmierna blokada układu RAS [8]. Jednak w świetle wyników badań: CHARM (kandesartan w niewydolności serca), VALIANT (walsartan po zawale serca) oraz RESOLVED (kandesartan w niewydolności serca), taka interpretacja wydaje się wątpliwa [8–10, 24, 25, 28]. Bardziej prawdopodobnymi przyczynami rozbieżności były: stosowana dawka walsartanu i/lub mała liczebność podgrup w badaniu Val-HeVT.

Podsumowując, należy stwierdzić, że terapia potrójna (ARB + ACEI + beta-bloker) stanowi atrakcyjną opcję leczniczą, która przynosi ewidentne korzyści, zwłaszcza u chorych z nasilonymi objawami niewydolności serca. Trzeba jednak zachować ostrożność, rozpoczynając terapię, ze względu na dość częste występowanie efektów ubocznych, uniemożliwiających stosowanie takiej kombinacji leków. Ze względów praktycznych godne polecenia wydaje się stopniowe „budowanie” docelowej terapii, włączając najpierw jeden z leków, a następnie kolejne dwa dalsze, zachowując ostrożność w zakresie

dawkowania (rozpoczynając od małych dawek, później stopniowo je zwiększając) oraz monitorując ciśnienie tętnicze, elektrolity i stężenie kreatyniny.

Patofizjologiczne uzasadnienie stosowania antagonistów receptora angiotensynowego w leczeniu osób z przewlekłą niewydolnością serca znalazło potwierdzenie w wynikach licznych badań klinicznych. Odzwierciedleniem tego są między innymi zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące leczenia chorych z niewydolnością serca, które wskazują ARB jako alternatywę dla ACEI u pacjentów z objawami, w celu uzyskania poprawy w zakresie chorobowości i śmiertelności. Leki z grupy ARB mogą być stosowane łącznie z ACEI u chorych, u których nadal występują objawy mimo stosowania jednego z tych preparatów, w celu obniżenia śmiertelności oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca [1].

Piśmiennictwo

1. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1115–1140.
2. van de Wal R.M.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Voors A.A. Addition of an angiotensin receptor blocker to full-dose ACE-inhibition: controversial or common sense? *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2361–2367.
3. Ruilope L.M., Rosei E.A., Bakris G.L. i wsp. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Pressure* 2005; 14: 196–209.
4. Azizi M., Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004; 109: 2492–2499.
5. van de Wal R.M., Voors A.A., Plokker W.H. i wsp. New pharmacological strategies in chronic heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2004; 18: 491–501.
6. Chen H.H., Schrier R.W. Pathophysiology of volume overload in acute heart failure syndromes. *Am. J. Med.* 2006; 119 (supl.): S11–S16.
7. Riegger G.A.J., Bouzo H., Petr P. i wsp. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. *Circulation* 1999; 100: 2224–2230.
8. Cohn J.N., Tognoni G.; Walsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker walsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667–1675.
9. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. i wsp. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
10. McMurray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K. i wsp. 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* 2003; 362: 767–771.
11. Petrie M.C., Padmanabhan N., McDonald J.E. i wsp. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1056–1061.
12. Biollaz J., Brunner H.R., Gavras I. i wsp. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II — renin relationship to evaluate efficacy of converging enzyme blockade. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1982; 4: 966–972.
13. Aldigier J.C., Huang H., Dalmay F. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibition does not suppress plasma angiotensin II increase during exercise in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 21: 289–295.
14. Miura S., Ideishi M., Sakai T. i wsp. Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans. *J. Hypertens.* 1994; 12: 1177–1181.
15. Jorde U.P., Ennezat P.V., Lisker J. i wsp. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 844–846.
16. Roig E., Perez-Villa F., Morales M. i wsp. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 53–57.
17. Urata H., Healy B., Stewart R.W. i wsp. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ. Res.* 1990; 66: 883–890.
18. Horiuchi M., Akishita M., Dzau V.J. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999; 33: 613–621.
19. Goodfriend T.L., Elliott M.E., Catt K.J. Angiotensin receptors and their antagonists. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1649–1654.
20. Tom B., Dendorfer A., Danser A.H. Bradykinin, angiotensin-(1–7), and ACE inhibitors: how do they interact? *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003; 35: 792–801.
21. Dluhy R.G., Williams G.H. Aldosterone — villain or bystander? *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 8–10.
22. Pitt B., Martinez F.A., Meurers G.G. i wsp. Randomized trial of losartan vs captopril in patients ≥ 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.
23. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. i wsp. 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* 2000; 355: 1582–1587.

24. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. i wsp. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. RESOLVED Pilot Study. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064.
25. The RESOLVD Investigators: effect of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The RESOLVD Pilot Study. *Circulation* 2000; 101: 378–384.
26. Dickstein K., Kjekshus J.; OPTIMAAL Steering Committee. Comparison of baseline data, initial course, and management: losartan vs captopril following acute myocardial infarction (the OPTIMAAL Trial). *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 766–770.
27. Dickstein K., Kjekshus J.; OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 752–760.
28. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. i wsp. Walsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1893–1906.
29. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. i wsp. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 2101–2113.
30. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. i wsp. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669–677.
31. Kawamura M., Imanashi M., Matsushima Y. i wsp. Circulating angiotensin II levels under repeated administration of lisinopril in normal subjects. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1992; 19: 547–553.
32. Horing B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115–1118.
33. Gainer J.V., Morrow J.D., Loveland A. i wsp. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1285–1292.
34. Pokharel S., van Geel P.P., Sharma U.C. i wsp. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004; 110: 3129–3135.
35. Rousseau M.F., Konstam M.A., Benedict C.R. i wsp. Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohormonal activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 488–493.
36. White D.W. Candesartan and heart failure: the allure of CHARM. *Lancet* 2003; 362: 754–755.
37. Krum H., Carson P., Farsang C. i wsp. Effect of walsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur. J. Heart Failure* 2004; 6: 937–945.
38. The SOLVD Investigators: effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
39. Cohen S.A., Jondeau G., Beauvais F., Berdeaux A. Beneficial effect of carvedilol on angiotensin-converting enzyme activity and renin plasma levels in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Failure* 2004; 6: 463–466.