

AMCoR

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

最新医学 (2006.04) 61巻4号:853～861.

【高血圧 新しい診断基準と治療】
合併症を伴った高血圧の治療
虚血性心疾患・心不全合併高血圧の治療

竹内利治, 石井良直, 長谷部直幸, 菊池健次郎

合併症を伴った高血圧の治療

2. 虚血性心疾患・心不全合併高血圧の治療

竹内 利治*¹ 石井 良直*²
長谷部 直幸**¹ 菊池 健次郎***¹

要 旨

高血圧は圧負荷により左室肥大・左室リモデリングから心不全を、また他の危険因子との相乗効果により冠動脈硬化を発症させ、心血管イベントのリスクを高める。長時間作用型 Ca 拮抗薬は降圧効果が的確で、冠拡張作用、抗酸化作用、抗動脈硬化作用を有する。一方、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬とともに心肥大退縮、心室リモデリング抑制、新規糖尿病・心房細動発症抑制効果に優れている。最近のエビデンスから、心疾患合併高血圧に対してはまず病態に応じた降圧薬の併用による確実な降圧を優先し、次いでさらなる心血管保護を考慮することが勧められる。

はじめに

近年、生活習慣の欧米化と人口の高齢化に伴い、内臓脂肪蓄積を中核とし、これに高血圧、高血糖、高脂血症などの危険因子が重積した、いわゆる「メタボリックシンドローム」を呈する患者が増加している。これらに喫煙を加えた危険因子は相乗的に冠動脈硬化、ひいては虚血性心疾患の発症・進展を加速させることは周知のとおりである。また高血圧は

左室肥大、心筋間質の線維化亢進などの心室リモデリング、血管内皮機能障害を介する冠動脈硬化、心房細動、左室収縮・拡張能低下をもたらし、虚血性心疾患、塞栓症、心不全などの心血管イベントの発症を助長する。最近の研究では、心不全発症の成因には左室収縮能の低下のみではなく、左室拡張能の障害の関与が大きいことが明らかになり、心不全予防上、高血圧および左室リモデリングの嚴重な管理が重要とされている。

本稿では、Ca 拮抗薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) やアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬に関する最近の大規模臨床試験の結果を中心に、心疾患合併高血圧患者の治療について概説する。

*¹ 旭川医科大学 第一内科 **¹ 同 助教授

***¹ 同 教授

*² 市立旭川病院

キーワード：Ca 拮抗薬, β 遮断薬,
アンジオテンシン変換酵素阻害薬,
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬,
拡張不全

虚血性心疾患合併高血圧の治療

1. 降圧目標について

虚血性心疾患を伴う高血圧治療において、拡張期血圧 85mmHg 以下への降圧が冠灌流圧の低下をもたらす予後を悪化させるとする、いわゆる Jカーブ現象¹⁾の有無が議論されてきた。しかし、その後の大規模臨床試験では虚血性心疾患における Jカーブ現象の存在は実証されていない。本態性高血圧患者を対象とした HOT (Hypertension Optimal Treatment) 試験²⁾では、少なくとも 130/75 mmHg までは心筋梗塞発生率が再上昇することはなかった。筆者らの教室では、冠動脈造影を施行し、冠動脈病変の重症度を評価し得た狭心症合併高血圧患者 234 例について後ろ向き検討を行った。その結果、治療後の拡張期血圧が低いほど心臓死・心筋梗塞の発症といった重篤なイベントの発生は低率であることが示され、少なくとも 125/75mmHg までは Jカーブ現象が生じる可能性は低いと考えられた³⁾。

JSH2004 の降圧目標値は 140/90mmHg 未満が基本であるが、若年・中年者では 130/85mmHg 未満、糖尿病・慢性腎疾患患者では 130/80mmHg 未満とされている。特に高リスク群では速やかに降圧薬治療を開始し、24 時間にわたって至適レベルまで血圧を十分に下げることが強く勧告されている。これらの背景には、近年の大規模臨床試験によるエビデンスの集積が挙げられる。ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)⁴⁾では、冠危険因子を 1つ以上有する高リスク高血圧患者を対象として、ACE 阻害薬リシノプリル、長時間作用型 Ca 拮抗薬アムロジピンがチアジド系利尿薬クロルタリドンに比し、冠動脈疾患や他の心血管疾患の発症率を低下させるか否かが検討された。1次エンド

ポイントの致死的冠動脈疾患と非致死的心筋梗塞は 3 群間で差はなかった。本試験の特筆すべき点は、到達降圧値がこれまでの大規模試験では到達し得なかった 135/75mmHg まで 3 群とも良好に降圧されたことである。つまり本試験によって何よりも厳格な降圧が有用であることが明示され、それは Staessen⁵⁾⁶⁾ や世界保健機構/国際高血圧学会 (WHO/ISH) によるメタアナリシス⁷⁾により再確認されている。

2. 虚血性心疾患患者における降圧薬の選択

JSH2004 では、虚血性心疾患を伴う高血圧において、器質的冠動脈狭窄に対しては β 遮断薬が推奨されている。 β 遮断薬は内因性交感神経刺激作用のないものが選択され、これは心拍数減少・心収縮力抑制により心筋酸素需要の減少、抗不整脈作用を発揮する。

我が国では虚血性心疾患の病態・成因に冠攣縮の関与する頻度が高く、その場合、強い冠拡張・抗攣縮作用を有する Ca 拮抗薬が第 1 選択薬となる。長時間作用型 Ca 拮抗薬には抗酸化作用⁸⁾⁹⁾ や抗動脈硬化作用などの多面的効果が証明され、最近の大規模臨床試験の成績では虚血性心疾患の長期予後に優れていることが明らかになってきた。

PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial)¹⁰⁾では、冠動脈疾患患者を対象にアムロジピンを 3 年間投与しプラセボと比較した。アムロジピン群はプラセボ群に比し、治療 4 ヶ月後の血圧は低値を示し (アムロジピン群 122/75mmHg, プラセボ群 130/79 mmHg), 不安定狭心症や心不全による入院、冠血行再建術の施行を有意に減少させ、かつ頸動脈の内膜中膜厚の退縮もプラセボより優れていた。また ACTION (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS)¹¹⁾では、抗血小板薬、スタ

チン、硝酸薬などの最新の標準治療施行下の安定狭心症患者に対し、長時間作用型ニフェジピンを6年間投与しプラセボと比較した。その結果、血圧はニフェジピン群 131/77 mmHg, プラセボ群 137/74 mmHg とニフェジピン群で低値となり、ニフェジピンはプラセボに比し2次エンドポイントの心不全を有意に減少させた。また高血圧を有する例のみの検討では、1次・2次エンドポイントのすべてにおいてプラセボよりもニフェジピンが有意に優れていた。

Ca拮抗薬と β 遮断薬を比較した試験としては INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study)¹²⁾があり、冠動脈疾患を有する高血圧患者を対象に、Ca拮抗薬ベラパミル徐放剤を主体とする治療(血圧 149.5/86.3 → 130.8/76.3 mmHg)と β 遮断薬アテノロールを主体とする治療(血圧 149.5/86.3 → 130.5/76.1 mmHg)の全死亡、心筋梗塞・脳卒中抑制効果が比較された。その結果、降圧効果もイベント抑制効果も両群間で有意差は認めず、Ca拮抗薬は β 遮断薬と同等に有効と考えられた。

最近、冠動脈疾患の既往はないが、心血管系危険因子を3つ以上有する高リスク高血圧患者を対象に、Ca拮抗薬アムロジピンをベースに降圧不十分の場合には ACE 阻害薬ペリンドプリル、次いで α 遮断薬ドキサゾシンを追加するアムロジピン群と、 β 遮断薬アテノロールをベースに降圧不十分時には利尿薬ベンドロフルメチアジド、次いでドキサゾシンを追加するアテノロール群間の心血管イベント抑制効果を比較した ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm)¹³⁾の結果が発表された。血圧はアムロジピン群 164.1/94.8 → 136.1/77.4 mmHg, アテノロール群 163.9/94.5 → 137.7/79.2 mmHg とアムロジピン群で平均 2.7/1.9 mmHg 低かった。1

次エンドポイント(非致死性心筋梗塞、冠動脈死)は、予定エンドポイント発症前に総死亡に差が見られ、倫理上途中で中止されたこともあり、アテノロール群に比してアムロジピン群で10%低かったが有意には至らなかった($p=0.1052$)。しかし、全冠動脈イベント-13% ($p=0.007$)、心血管イベント+血行再建術-16% ($p<0.0001$)、不安定狭心症-32% ($p=0.0115$)、致死性・非致死性脳卒中-23% ($p=0.0003$)、糖尿病の新規発症-30% ($p<0.0001$)と、いずれもアムロジピン群で優れていた。つまり、Ca拮抗薬ベースの治療は β 遮断薬ベースの治療に比べ、降圧効果、新規糖尿病非発症効果に加え、冠イベントを含む心血管イベント抑制効果に優れていることが明示された。

また、我が国では急性心筋梗塞患者を対象にCa拮抗薬と β 遮断薬の効果を比較した JBCMI (Japanese β -blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction)¹⁴⁾がある。1次エンドポイントである心血管死、非致死的再梗塞、治療抵抗性狭心症、脳卒中の抑制効果は両群間で有意差を認めなかったが、入院を要する心不全や冠攣縮による不安定狭心症の出現は β 遮断薬群よりCa拮抗薬群で有意に少なく、Ca拮抗薬の有用性と安全性が示された。

一方、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の抗動脈硬化作用については、いまだ一致した見解は得られていない。しかし、安定冠動脈疾患患者を対象とした EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease)¹⁵⁾では、ペリンドプリル投与群がプラセボ群に比し、1次エンドポイント(心血管死、非致死性心筋梗塞、心停止からの蘇生の合計)の相対リスクは20%有意に低値であった。また、高リスク患者を対象とした HOPE (Heart Outcomes Prevention Evalu-

ation)¹⁶⁾でも、ラミプリルがプラセボと比較して、1次エンドポイントの心筋梗塞、脳卒中発症、心血管系合併症による死亡を有意に減少させた。当初、このACE阻害薬による虚血性心疾患の予後改善効果は降圧を超える効果とされたが、その後のStaessenらのメタアナリシス⁵⁶⁾により、この効果は降圧効果の差異で説明可能とされた。

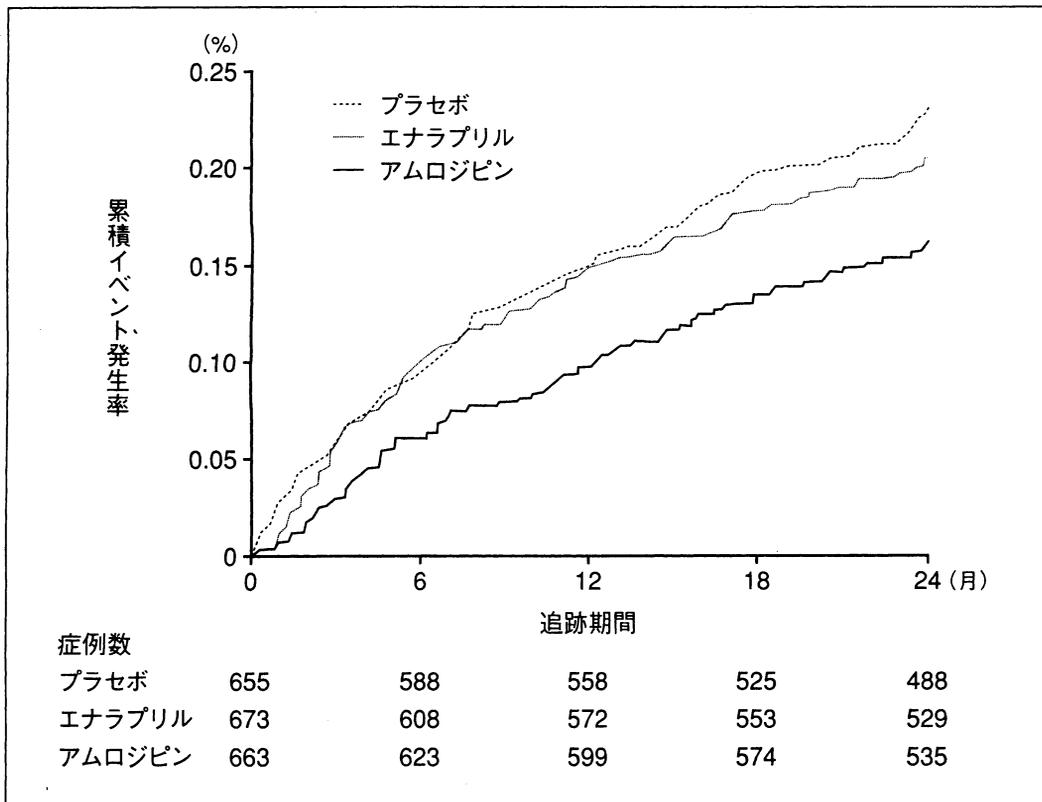
近年、長時間作用型Ca拮抗薬とACE阻害薬・ARBの心血管イベント抑制効果を比較した試験が数多く報告されている。2型糖尿病性病性腎症を有する高血圧患者を対象としたIDNT(Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)のサブ解析¹⁷⁾では、アムロジピン(達成血圧141/77mmHg)、ARBのイルベサルタン(達成血圧140/77mmHg)ともプラセボ(達成血圧144/80mmHg)に比し、大きな降圧効果を示した。しかし、心筋梗塞の発症はアムロジピンでのみ有意な抑制(-42%, $p=0.021$)が示され、イルベサルタンではプラセボと全く差異を認めなかった。本邦においては虚血性心疾患合併高血圧患者を対象とし、Ca拮抗薬のニフェジピン徐放剤(達成血圧135/76mmHg)とACE阻害薬(達成血圧137/78mmHg)の効果を3年にわたり比較したJMIC-B(Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Disease-B)¹⁸⁾がある。入院を要する狭心症の増悪は、心筋梗塞の既往者、男性でACE阻害薬よりもニフェジピン徐放剤のほうが有意に抑制していた。また、定量的冠動脈造影による検討がなされ、冠動脈最小内径の変化は病変部、全セグメントのいずれにおいても、Ca拮抗薬はACE阻害薬に比して有意に大きくする、つまり抗動脈硬化作用の大きいことが示された。

さらにCAMELOT(Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis)¹⁹⁾では、治療前平均血圧値

が129/78mmHgと正常範囲の冠動脈疾患患者を対象に、アムロジピン、ACE阻害薬エナラプリルまたはプラセボの心血管イベント抑制効果が比較検討された(図1)。その結果、Ca拮抗薬(125/75mmHg)、ACE阻害薬(124/74mmHg)ともプラセボ(130/78mmHg)に比し到達血圧は同程度に有意に低く維持されたが、主要心血管イベントはプラセボ群に比しアムロジピン群でのみ有意に低く、特に狭心症による入院(-42%, $p=0.002$)と冠血行再建術(-51%, $p=0.002$)のハザード比が低く抑えられた。さらに本試験では冠動脈内超音波でのプラーク評価もなされ、プラーク容積はプラセボ群で有意かつ最も大きく、次いでエナラプリル群で増大傾向を示し、アムロジピン群ではその増大が最も小さく、有意ではなかった。本試験や前述したPREVENT、JMIC-Bなどの成績は、長時間作用型Ca拮抗薬の動脈硬化抑制効果を強く支持するものと考えられる。

VALUE(Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)²⁰⁾は、心血管疾患の高リスク高血圧患者を対象に、アムロジピンとバルサルタンの心血管イベント抑制効果について比較検討されたものである。1ヵ月後の降圧効果はアムロジピンがバルサルタンに比して有意に大きく(-4/-2mmHg)、6ヵ月後でも同様の傾向が認められた。試験開始3ヵ月以内の1次エンドポイントである心血管イベントの抑制効果は、アムロジピン群がバルサルタン群に比して約2倍優れ、2次エンドポイントの非致死性心筋梗塞の発症もアムロジピン群で少なかった。これらの成績は、高リスク高血圧患者では降圧効果と心筋梗塞予防効果はCa拮抗薬で優れること、速やかでかつ十分な降圧が重要であることを強く示唆するものと考えられる。これらの結果を受けて、ARBを用いた大規模試験における心筋梗塞発症リスクに関する論説が発表され²¹⁾

図1 アムロジピン群およびエナラプリル群における心血管イベント発生率の比較 (CAMELOT 試験) (文献¹⁹⁾ より改変引用)



CAMELOT : Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis

(図2), ARB は心筋梗塞のリスクを高める可能性も指摘され論議を呼んでいる。

心不全

1. 心不全の病態 (収縮不全と拡張不全)

高血圧による心負荷が持続すると、伸展刺激に加え、交感神経系や循環血中および心筋組織のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系などの神経・体液性因子も大きく関与する。慢性化すると虚血性、非虚血性に関係なく、前負荷・後負荷の増大、酸化ストレスの増大、心筋リモデリングの進展から左室拡張・収縮能の低下を招き、最終的には心不全に移行する。それゆえ、前述した神経・体液性因子を管理・制御することが重要となる。

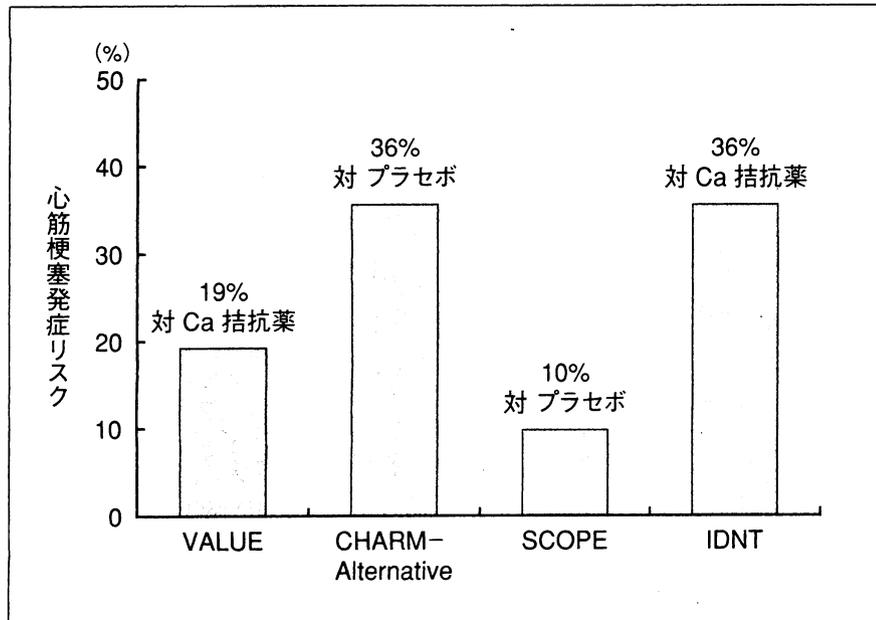
最近の報告では、左室収縮力が維持されているながら心不全を発症する患者が 30~50% を占め、左室拡張機能障害による心不全とさ

れている。この拡張不全を来す要因として、左室肥大と心筋間質の線維化などのリモデリングによる左室ステイフネスの増大が挙げられ、糖尿病や腎不全とならび高血圧は最も重要とされている。拡張不全による心不全治療のエビデンスは少なく、今後の重要な課題と言えよう。

2. 降圧薬における左室肥大退縮効果

降圧薬による左室肥大退縮効果については、長時間作用型 Ca 拮抗薬のエビデンスが出るまではレニン・アンジオテンシン系抑制薬が最も優れるとされ、基礎研究によるその機序の裏づけも十分なされてきた。しかし、24 時間にわたる厳重な降圧管理の時代に行われたメタアナリシス²²⁾では、長時間作用型 Ca 拮抗薬は ACE 阻害薬、ARB と同等の左室肥大退縮効果を示すことが明らかにされ、

図2 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）を用いた大規模試験における心筋梗塞発症リスクの比較（文献²¹⁾より改変引用）



VALUE : Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

CHARM : Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

SCOPE : Study on Cognition and Prognosis in the Elderly

IDNT : Irbesartane Diabetic Nephropathy Trial

これには的確な降圧効果の関与が指摘されている。

3. 心不全患者における降圧薬の選択

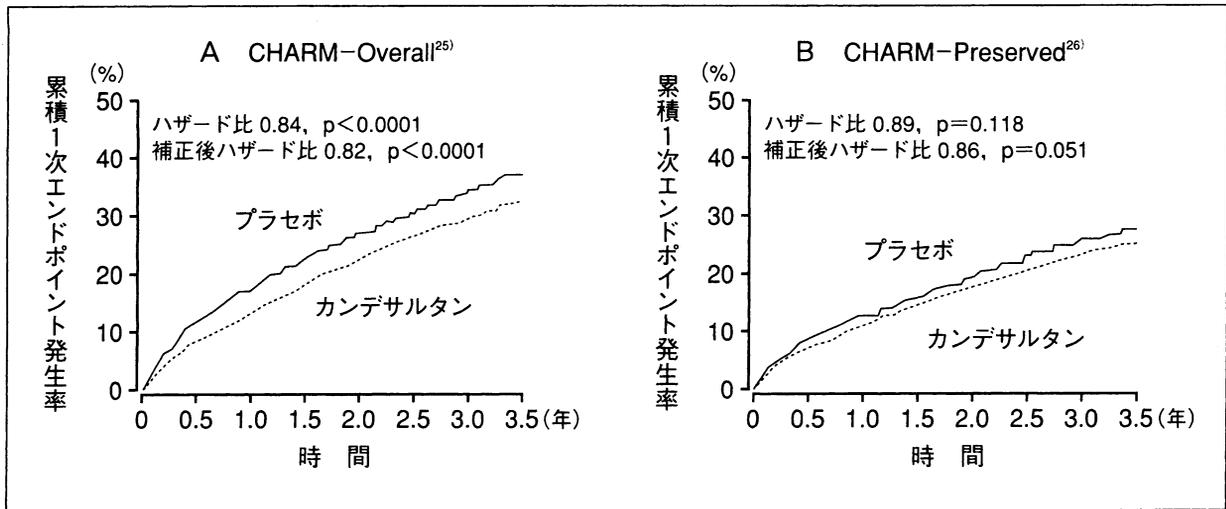
JSH2004 では、心不全を合併する高血圧に対してレニン・アンジオテンシン系抑制薬 + β 遮断薬 + 利尿薬が標準的治療とされている。重症例にはアルドステロン受容体拮抗薬、降圧不十分な場合は長時間作用型 Ca 拮抗薬の追加投与が推奨されている。

ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly II)²³⁾ では、NYHA II~IV の左室駆出率 (EF) 40% 未満の慢性心不全患者を対象に、ARB ロサルタンと ACE 阻害薬カプトプリルの死亡抑制効果が比較検討された。結果は、両者に有意差はなく ARB の ACE 阻害薬に対する優越性は証明されなかったが、忍容性の面では ARB が優れていた。また NYHA II~IV の慢性心不全患者で、ACE 阻

害薬、利尿薬、 β 遮断薬、ジゴキシンを含む標準的治療に ARB のバルサルタンを追加投与し、その効果を検討した Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)²⁴⁾ では、バルサルタンが死亡を含む心血管イベントの発生を 13% ($p=0.019$) 有意に減少させた。その理由は、心不全による入院が 27.5% 減少したことによるものであった。さらに、NYHA 分類、EF、心不全兆候、QOL スコアも有意な改善が認められ、慢性心不全に対する ARB の有効性が証明された。しかし、ACE 阻害薬と β 遮断薬の併用例に ARB が追加投与された場合、むしろ不利な結果となり、これら 3 剤同時併用の安全性には懸念が残された。

CHARM (Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) は、ARB カンデサルタンの慢性心不全患者における死亡率・予後改善効果

図3 カンデサルタン群とプラセボ群における累積1次エンドポイント（心血管死・心不全による入院）の発生率の比較



の検証を目的に実施された。CHARM-Overall²⁵⁾ではARBはプラセボに比し、1次エンドポイントの心血管死を含む心血管イベントの発生を16%（補正後18%、 $p < 0.0001$ ）減少させ（図3A）、またEF $\leq 40\%$ の患者におけるACE阻害薬非服用群では、1次エンドポイントはARB群で23%有意に（ $p = 0.0004$ ）低下し（CHARM-Alternative²⁶⁾）、ARBとACE阻害薬の併用でも15%有意に（ $p = 0.011$ ）低下した（CHARM-Added²⁷⁾）。加えて、ARBとACE阻害薬の併用患者のうち55%が β 遮断薬を内服しており、前述のVal-HeFTで危惧されたこれら3剤併用の有害性は認められず、むしろ有効性が証明された。一方、EF $> 40\%$ で拡張不全が優位と思われる症例を対象としたCHARM-Preserved²⁸⁾では、ARB投与による1次エンドポイント発生の相対リスクは、有意には至らなかったが11%（補正後14%）減少した（ $p = 0.051$ ）（図3B）。

他方、慢性心不全に対する長時間作用型Ca拮抗薬アムロジピンの有効性については、PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation)²⁹⁾で検討された。その結果、全死亡率と主要心血管イベントの

発生率はアムロジピンとプラセボで差はなく、アムロジピンの予後改善効果は認められなかったが、少なくとも悪化させることはなく、十分な降圧効果を期待して使用する際の安全性には問題のないことが示された。

おわりに

近年の高血圧治療の大規模臨床試験の成績から、心血管イベント発生の抑制に対し、24時間にわたる厳重な降圧の重要性が再認識された。そして降圧効果に優れ、抗動脈硬化作用を示す長時間作用型Ca拮抗薬は、虚血性心疾患の1次予防、2次予防に優れているとするエビデンスが増えつつある。一方、心不全に対してはARBがACE阻害薬と同等に有効性を示すことが多くのエビデンスで明らかになってきた。長時間作用型Ca拮抗薬およびARBは的確な降圧作用に加えて多面的効果が期待でき、安全性および忍容性も高い。心疾患合併高血圧症例に対し両薬剤の組み合わせが有用であることが多く、積極的に併用して降圧目標を達成することが重要である。

文 献

1) Cruickshank JM, et al: Benefits and potential

- harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 329 (8533): 581-584, 1987.
- 2) Hansson L, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351 (9118): 1755-1762, 1998.
 - 3) Hasebe N, et al: Reverse J-curve relation between diastolic blood pressure and severity of coronary artery lesion in hypertensive patients with angina pectoris. *Hypertens Res* 25 (3): 381-387, 2002.
 - 4) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288 (23): 2981-2997, 2002.
 - 5) Staessen JA, et al: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358 (9290): 1305-1315, 2001.
 - 6) Staessen JA, et al: Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 28 (5): 385-407, 2005.
 - 7) Turnbull F, et al: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362 (9395): 1527-1535, 2003.
 - 8) Sugawara H, et al: Antioxidant effects of calcium antagonists on rat myocardial membrane lipid peroxidation. *Hypertens Res* 19 (4): 223-228, 1996.
 - 9) 住友和弘, 他: カルシウム拮抗薬 Azelnidipine (カルブロック) の抗酸化作用の検討. *Prog Med* 23 (5): 1483-1486, 2003.
 - 10) Pitt B, et al: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 102 (13): 1503-1510, 2000.
 - 11) Poole-Wilson PA, et al: Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 364 (9437): 849-857, 2004.
 - 12) Pepine CJ, et al: A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 290 (21): 2805-2816, 2003.
 - 13) Dahlof B, et al: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366 (9489): 895-906, 2005.
 - 14) Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators: Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 93 (8): 969-973, 2004.
 - 15) The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 362 (9386): 782-788, 2003.
 - 16) Yusuf S, et al: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342 (3): 145-153, 2000.
 - 17) Berl T, et al: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 138 (7): 542-549, 2003.
 - 18) Yui Y, et al: Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors

- in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial. *Hypertens Res* 27 (3): 181-191, 2004.
- 19) Nissen SE, et al: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 292 (18): 2217-2225, 2004.
- 20) Julius S, et al: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 363 (9426): 2022-2031, 2004.
- 21) Verma S, et al: Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 329 (7477): 1248-1249, 2004.
- 22) Klingbeil AU, et al: A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 115 (1): 41-46, 2003.
- 23) Pitt B, 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* 355 (9215): 1582-1587, 2000.
- 24) Cohn JN, et al: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345 (23): 1667-1675, 2001.
- 25) Pfeffer MA, et al: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362 (9386): 759-766, 2003.
- 26) Granger CB, et al: 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 (9386): 772-776, 2003.
- 27) McMurray JJ, et al: 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 (9386): 767-771, 2003.
- 28) Yusuf S, et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 362 (9386): 777-781, 2003.
- 29) Packer M, et al: Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 335 (15): 1107-1114, 1996.

Treatment of Hypertension with Ischemic Heart Disease and Heart Failure

Toshiharu Takeuchi¹, Yoshinao Ishii²,
Naoyuki Hasebe¹, Kenjiro Kikuchi¹

¹ First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

² Cardiovascular Division of Internal Medicine, Asahikawa City Hospital