

血管拡張薬療法

渡辺 務* 水谷 登*

はじめに

従来、うっ血性心不全の治療には、ジギタリスが唯一の効果的な治療薬として主役を演じてきたが、近年、ジギタリス療法の限界を越えた重症の心不全に対して、血管拡張薬とカテコラミンの併用療法がことのほか優れた治療効果を示すことが知られるに及んで、血管拡張薬療法の臨床研究が急速に進み、現在では血管拡張薬療法は重症な急性心不全のみならず、慢性心不全に対するジギタリス、利尿剤の補助療法として日常臨床に定着したものになっている。

この血管拡張薬療法の臨床への導入の端緒は、1969年に Gould ら¹⁾ が心不全患者に対する phenolamine 点滴静注の有効性を報告したことに始まるが、1971年に Majid ら²⁾ がこの成績を追認し“血管拡張薬療法”と名付けてから、本療法が注目され普及されるに至ったものである。

本療法の発展には、1960年代当初より展開され以後著しい進歩を遂げた心力学や血行動態の研究や、心不全の病態生理の研究が大きく貢献しており、血管拡張薬療法はこれらの基礎研究の主な臨床応用の一つといえることができる。

血管拡張薬療法の理論的背景

血管拡張薬療法の理論はすでにしばしば述べられているところであるので、主要な点のみ簡単に触れておく。

心力学に関する現在の知識の多くは別出心筋標本についての研究から導き出されたものであるが、別出心筋標本では心筋の短縮（収縮）は心筋の初期長（前負荷 preload）、収縮する際に抵抗と

してかかる負荷（後負荷 afterload）、心筋の収縮性 contractility の3つの因子によって規定される。心筋の最初の長さ（前負荷）が一定ならば後負荷が大なる程、心筋の短縮の程度は小となり、また後負荷が一定ならば前負荷が大なる程、心筋の短縮の程度は大となる³⁾。

心臓そのものにおいても、ポンプ仕事（1回心拍出量）、負荷条件（前負荷と後負荷）、心臓の収縮性の間には、別出心筋標本におけるのと同様な相互関係があり、1回拍出量は前負荷（心室拡張終期容積）、後負荷（心室が駆出する際に抵抗として加わる負荷—後述）、心臓の収縮性の3つの因子によって規定される。これらの関係は通常、図1に示すごとき圧・容積関係の模式図によって説明される。すなわち、下方に拡張期圧容積曲線、左上方に収縮終期圧容積直線があり、1心拍でA→B→C→D→Aの軌跡を描く。A点は拡張終期の時点で、A-Bは等容収縮期、B-Cは駆出期、C-Dは等容拡張期、D-Aは充満期を示す。心筋

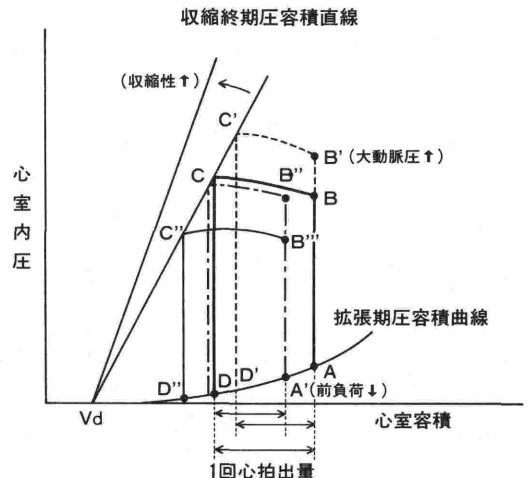


図1 圧容積関係図（本文参照）

*愛知医科大学第三内科

の収縮性が変わらなるとすると収縮終期の圧容積関係を示すC点は負荷条件が変化しても一つの直線（収縮終期圧容積直線）上に乗る⁴⁾。1回心拍出量はこの軌跡の幅，1回心仕事量はその面積で表わされる。拡張終期容積（前負荷）が同じで，大動脈圧（後負荷に近似）が上昇すると，軌跡はA・B'・C'・D'・Aとなり1回心拍出量は減少する。また，大動脈圧が同じで，拡張終期容積がAからA'へ減少すると，軌跡はA'・B''・C・D・A'となり，やはり1回心拍出量は減少する。心筋の収縮性が変わると収縮終期圧容積直線の勾配（ E_{max} ）が変わり，移動した圧容積直線のもとで軌跡を描く。

剔出心筋標本の場合と異なり，心臓では後負荷の定義がむずかしく，心室の真の後負荷は駆出の際に加わる壁応力であるが，これは算出がむずかしく，近似的には駆出の際の大動脈インピーダンスとされる⁵⁾。大動脈インピーダンスは拍動流における圧と血流の瞬時関係の分析により求められるが，これもまた測定がむずかしく，結局，後負荷の最も簡単な臨床的近似値として，定常流と仮定して求められる動脈インピーダンス類似の末梢血管抵抗（平均大動脈圧/心拍出量）が用いられる。ここで留意すべきことは，血管拡張薬が不全心の後負荷を軽減させる場合には，実際に動脈圧を下げるのではなくて，結果として心拍出量を増加させるということである。

実際の臨床の場合では，圧容積関係を求めることは困難であるので，病床において測定可能な心拍出量または心仕事量を左室収縮機能の指標とし，肺動脈楔入圧または肺動脈拡張終期圧を左室拡張終期容積の指標とした心室機能曲線が用いられる（図2）。この心拍出量と肺動脈楔入圧は，心不全の臨床症状を左右する体灌流と肺静脈圧の状態を示す重要な臨床指標であるが，両指標によって描かれる心室機能曲線は圧容積関係ほど多くの生理学的情報を与えてくれるわけではなく，心筋の収縮性の变化と動脈インピーダンスの変化とが区別されず，たとえば収縮性の増大とインピーダンスの減少とが心室機能曲線に類似の移動を生ぜしめる。

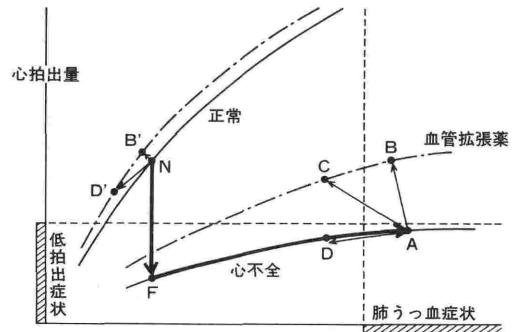
心不全の病態と血管拡張薬の役割

心不全の最初の障害はポンプ機能の低下であ

り，心拍出量が減少すると循環を維持するために代償機序として交感神経系やレニン-アンギオテンシン系などの神経体液性調節機序が作動し⁶⁾，細動脈の収縮により末梢血管抵抗が増大し，静脈系の収縮により静脈還流が増加し左室充満圧が上昇する。正常心では心予備力があるので，前負荷の増加に応じて収縮力が増して心拍出量が増加し，また動脈インピーダンスの増加に対応して正常な心拍出量を維持するが，不全心では心室機能曲線の平坦な部分で対応するので，心拍出量の増加は得られず，前負荷および後負荷の増加は心臓に対して負荷のみを強いることになり，ポンプ機能は更に低下する。このことが神経体液性機序を更に刺激して前，後負荷を増し，ここに悪循環を形成する。血管拡張薬療法はこの有害な代償性神経体液性調節機序を一部打ち消すことによって悪循環連鎖を中断するものである。

前述したごとく，心臓のポンプ仕事（1回拍出量）は心臓が被る負荷条件（前負荷と後負荷）と心筋固有の収縮性との相互作用によって決まるものであるが，心不全においては心筋の収縮性が固定されているので，専ら負荷条件によって左右される。すなわち不全心の心拍出量は末梢循環の状態に強く影響されることになり，ここに血管拡張薬の意義が生じる。

動脈血管床に作用する薬物は動脈インピーダンスを減少させて心拍出量を増加させる（図2，A→B）。静脈血管床に作用する薬物は静脈血管容量を増加させて左室拡張終期圧を低下させる（図2，A→D）。動静脈血管床の両者に作用する薬物は心拍出量の増加と左室拡張終期圧の低下をもた



肺動脈楔入圧（≒左室拡張終期圧）
図2 心室機能曲線（本文参照）

らす(図2, A→C). この際, これらの血管拡張薬は心筋固有の収縮力に直接作用するわけではなく, 末梢循環状態を変えることによってこのような効果を示すのであり, 正常心に投与した場合には, 動脈系拡張薬では心拍出量は僅かに増加するのみで(図2, N→B'), 血圧の低下と脈拍の増加をきたし, 静脈系拡張薬では前負荷の減少に伴って心拍出量は減少し(図2, N→D'), 血圧の低下, 反射性の頻脈をきたす。左室拡張終期圧の上昇していない心不全においても正常心と同様の反応を示すので, 血行動態をむしろ悪化させることになり, 血管拡張薬療法に際しては血行動態の監視が必要である。

血管拡張薬の種類と用法

血管拡張薬には, 主として動脈系抵抗血管に作用するもの, 主として静脈系容量血管に作用するもの, また両者に作用するものがあるが, 薬理学的作用機序から分類すると, ①平滑筋直接弛緩剤, ②α遮断剤, ③アンギオテンシン変換酵素阻害剤, ④Ca拮抗剤, の4種類に大別される⁷⁾。

心不全の治療に用いられる主な血管拡張剤の作用部位と用法, 用量を表1に示す。

急性心不全における血管拡張薬療法

急性心不全, とくに急性心筋梗塞による心不全や, 慢性心不全の急性増悪に対して, 血管拡張薬療法が優れた効果を示すことはすでに認められた事実になっている。

急性左心不全の治療は通常, Forrester らの血行動態分類⁸⁾に基づいて, 図3のごとく行われる。血管拡張薬は肺動脈楔入圧が18 mmHgを超え, 呼吸困難, 起坐呼吸, 肺水腫などの肺うっ血症状があるときに選択され, 心係数が2.2 l/min/m²

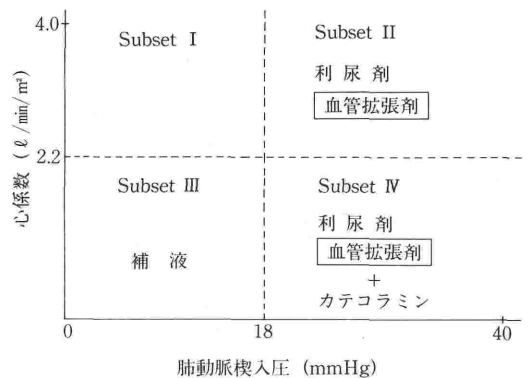


図3 Forrester らの血行動態分類と選択薬

表1 血管拡張薬の種類と用法, 用量

	作用部位	用法	用量
直接弛緩剤			
ニトログリセリン錠	V	舌下	1~2錠/回
	(A)V	点静	10~50~100 μg/分
イソソルパイド ジナイトレート	軟膏	V	経皮 2.5~5.0 cm 1日4回
	錠	V	経口 5~10→20 mg 1日4回
	徐放錠	V	経口 20 mg 1日2~3回
	テープ	V	経皮 40 mg 1日1~2回
ヒドララジン	A	経口	10→25→50 mg 1日3~4回
α遮断剤			
フェントラミン	A(V)	点静	0.03~0.3 mg/分
プラゾシン	A V	経口	1→2→3 mg 1日2~3回
ACE阻害剤			
カプトプリル	A V	経口	6.25~12.5→25→50 mg 1日3回
エナラプリル	A V	経口	2.5~5.0→10→20 mg 1日2回
Ca拮抗剤			
ニフェジピン	A	経口	5~10→20 mg 1日3~4回
ジルチアゼム	A	経口	30→60 mg 1日3~4回

(A動脈, V静脈)

を割って、尿量減少、血圧低下、皮膚温低下などの低拍出症状を伴うときには dopamine, dobutamine などのカテコラミンを併用する。

血管拡張薬には表1に示したごとく多くの種類があり、肺うっ血のある急性心不全に対していずれも用いられるが、とくに肺動脈楔入圧（前負荷）の軽減を目的とした場合には静脈系拡張剤が、低拍出状態の改善すなわち心係数の増加をも含めた場合には末梢血管抵抗（後負荷）の軽減を狙って動脈系または動静脈系拡張剤が用いられる。

これらの血管拡張薬が急性心不全に対してはほぼ理論通りの効果を示すことはすでに多数の臨床研究によって実証されており、その詳細は割愛するが、図4に各種血管拡張薬の急性心筋梗塞時の血行動態に及ぼす短期作用に関する我々の成績を示す。nitroglycerin 注、同軟膏, phentolamine, captopril, nifedipine, diltiazem はいずれも肺動脈楔入圧、末梢血管抵抗を有意に低下させ、心係数を有意に増加させる。図5には個々の症例の心室機能図上の変動を示す。

慢性心不全における血管拡張薬療法

急性心不全と異なり、慢性心不全に対する血管拡張薬療法については解決すべき問題点がいくつか残されており、現在、血管拡張薬療法の研究は専ら慢性心不全における評価に集中してきている。

急性心不全において認められた短期作用が必ずしも長期作用のガイドにはならないし、また長期

効果に関する初期の報告は open study であり信頼性に欠けるものであった。最近、いくつかの血管拡張薬について二重盲検試験による成績が報告されているが、無効なものもあり、薬剤耐性の問題が検討されている。

1) 治療効果の臨床評価

硝酸剤：強力な静脈系拡張剤であり、軽度の細動脈拡張作用もある。慢性投与に用いられる剤型としては、isosorbide dinitrate (ISDN) 経口剤と nitroglycerin ointment (NGO) とがある。ISDN は運動耐容能をたかめ、臨床症状を改善することが認められているが⁹⁾¹⁰⁾、肝で代謝されるので、初回通過効果を克服して有効血中濃度を維持するために大量投与（40 mg×4/日）が必要である¹¹⁾¹²⁾といわれる。

nitroglycerin は作用持続時間が短いため軟膏の剤型で経皮的に用いられる。しかし皮膚からの吸収が必ずしも一定ではなく、やはり大量の投与が必要である。使用上の簡便性から貼付剤も開発されているが、効果は軟膏に及ばない。

硝酸剤は長期投与により効果が減弱することが知られているが、この薬剤耐性の発現をおさえるために間欠投与がよいとの報告¹³⁾もある。

Hydralazine：強力な細動脈直接拡張薬であり、初期の研究では有望な薬剤であったが、その後の報告では長期投与後の運動耐容能¹⁴⁾や血行動態値¹⁵⁾に改善が認められず、本剤の慢性心不全に対する有効性は不確かである。Packer ら¹⁵⁾の研

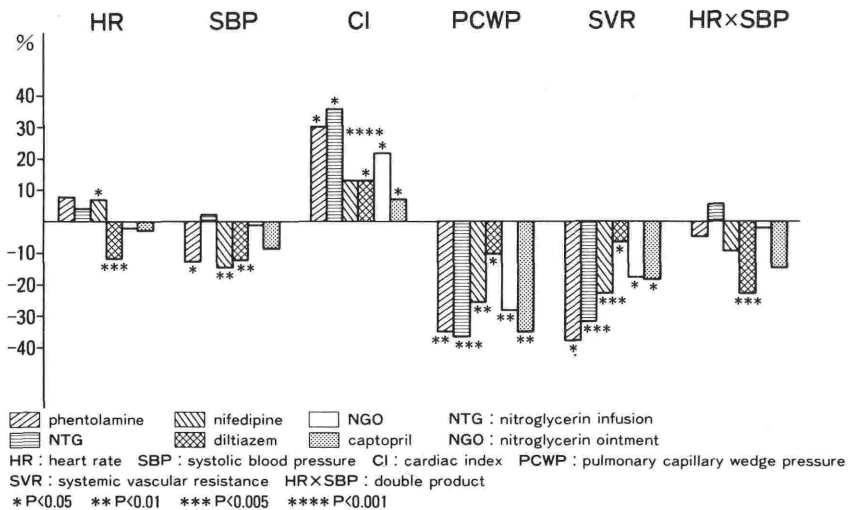


図4 各種血管拡張薬の血行動態諸量に及ぼす急性効果

究では、増量しても改善はわずかししか認められなかったので薬剤耐性の発現を推測し、他のいくつかの血管拡張薬で血行動態値の有意の改善が認められたことから、この薬剤耐性が本剤に特異的なものであることを証明した。

この薬剤耐性はおそらく Na⁺水分貯留の増加によるものと思われ、利尿剤の増量または静脈系拡張剤の併用により回避されうるといわれる¹⁶⁾。

本剤は重症の僧帽弁または大動脈弁閉鎖不全による心不全に対しては有効なことが多いが、その他の慢性心不全に対する使用についてはさらに検討が必要であろう。

Prazosin : 交感神経 α_1 受容体遮断剤であり、動脈と静脈の両方の拡張作用をもつ。血行動態に対する短期作用から慢性左心不全の治療薬として期待がもたれたが、比較的早期から薬剤不応性が発現することが分かり¹⁷⁾、長期投与の二重盲検試験成績も有効¹⁸⁾、無効¹⁹⁾とまちまちで、評価は不明確である。

本剤の薬剤不応性は急性の血管拡張作用を凌ぐ交感神経系、レニン-アンジオテンシン系刺激作用の発現によるといわれる²⁰⁾。

Captopril・Enalapril : アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤であり、動、静脈拡張作用を示す。慢性左心不全の治療に用いられる血管拡張薬のうちで最も期待されるものである。

Captopril Multicenter Research Group の成績²¹⁾によれば、血行動態と運動耐容能について急性効果と長期効果を調べた結果、血行動態は良好な急性効果が8週後も維持されており、運動耐容能も2年間の追跡期間中、有意の増加を示した。副作用も比較的少なく、14%が脱落したのみであったという。

本剤による治療の主な制限因子は低血圧であり、この副作用は通常、初回投与時に、とくに利尿剤が過剰投与されているものに多くみられる。従って、ごく少量 (6.25~12.5 mg) から始めて、低血圧を生じない範囲で臨床効果が認められる最

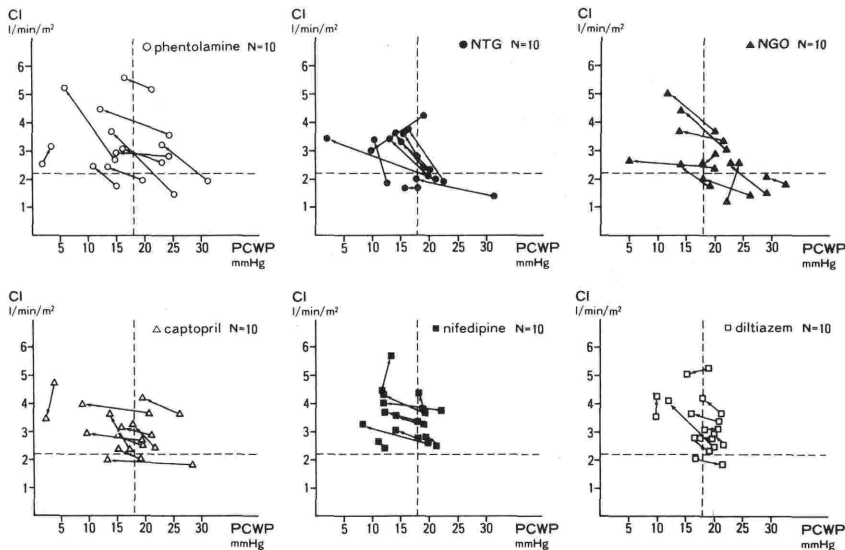


図5 急性心筋梗塞における各種血管拡張薬投与時の心機能の推移

○phenolamine : 2~20 mg (平均 7 mg)/時間点滴静注。

著明な肺動脈楔入圧の減少と心係数の増加を認める。

●NTG : nitroglycerin 1000~5000 γ (平均 2500 γ)/時間点滴静注。

著明な肺動脈楔入圧の減少と心係数の増加を認める。

▲NGO : nitroglycerin ointment 20 mg 塗布

△captopril : 25 mg 経口投与

■nifedipine : 10 mg 舌下投与

□diltiazem : 10 mg/時間 点滴静注。

肺動脈楔入圧の減少は軽度、2症例で心機能の悪化を認める。

低量まで漸増するとよい。

本剤の長期効果は angiotensin II の生成阻害作用によるのみでなく、末梢の交感神経緊張抑制、内因性の血管拡張物質である bradykinin の分解抑制、prostaglandin 生成促進など、いくつかの生理学的作用も関与するらしい²⁰⁾。

長時間作用型の ACE 阻害剤である enalapril についても、captopril とほぼ同様なことがいえる。

Nifedipine・Diltiazem : Ca 拮抗剤であり、動脈系拡張作用を示す。狭心症を有する虚血性心不全患者で硝酸剤のみで狭心症をコントロールすることが困難な場合には Ca 拮抗剤がしばしば用いられるにもかかわらず、慢性心不全に対する Ca 拮抗剤の効果についてはほとんど報告がなく、今後の研究に俟たなければならない。

2) 血管拡張薬の選択

急性心不全における血管拡張薬の選択と同じ考え方が慢性心不全においても適用される。臨床症状が主として肺うっ血を示すときには静脈系拡張剤が選択され、経口または経皮の硝酸剤が用いられる。

臨床症状が拡張型心筋症にみられるごとく低拍出状態を反映するようときには動脈系拡張剤が選択され、hydralazine が用いられる。とくに、左室の拡張が高度で機能的な僧帽弁逆流を示すものや、重症の僧帽弁あるいは大動脈弁閉鎖不全には hydralazine がよい。しかし、効果を得るためには大量投与が必要であり、副作用のため長期投与が不可能なことが多い。また、腎性機序による Na、水分貯留のため利尿剤の増量を要することがある。

一般の慢性左心不全では多くの場合、肺うっ血と低拍出状態の混合した臨床症状を示す。この場合には、動、静脈系拡張剤が選択され、ACE 阻害剤のよい適応となる。prazosin も理論的には用いるが、薬剤耐性の発現で他剤への変更を余儀なくされることが多い。

Ca 拮抗剤を重症の慢性心不全に用いることが適当か否かは現時点では分かっていない。

作用機序の異なった血管拡張薬の併用療法は、相加効果を狙ったり、薬剤耐性を克服する上で興味ある問題である。前負荷と後負荷の両方の軽減の目的で、ACE 阻害剤の代わりに hydralazine

と硝酸剤の併用が行われる²²⁾²³⁾。有効の可能性があるものとして、虚血性心不全に対する Ca 拮抗剤と硝酸剤の併用がある。captopril で治療中の患者に hydralazine を追加投与して血行動態に更により急性効果が得られたとの報告²⁴⁾もあるが、このような手法は長期投与に伴う薬剤耐性の問題を解決する一手段となるかも知れない。

3) 慢性心不全の治療における血管拡張薬療法の位置付け

慢性心不全患者の薬物治療はほとんどの場合、ジギタリスと利尿剤から始められる。初期の心不全はジギタリスと利尿剤のみで十分コントロールできる。がそれでもなお改善には限度があり、運動能力は健常時に及ばないことが多い。

ジギタリスと利尿剤で強力に治療してもなお心不全症状が残る場合に血管拡張薬療法が考慮される。慢性心不全に対する血管拡張薬の治療効果を検討した今までの臨床研究のほとんど全てはジギタリスと利尿剤の上に追加投与されたものである。従って現在のところ、血管拡張療法はジギタリスと利尿剤に次ぐ補助的な治療法として位置付けられる。

4) 長期予後に対する効果

慢性心不全患者の治療目的は、一つは身体活動能力の改善であり、これは通常、運動耐容能の向上で判定される。他の一つは生命の延長である。この両者は必ずしも相伴うものではなく、相反する場合もありうる。

以上、述べてきた慢性心不全に対する血管拡張薬療法の効果は全て臨床症状と運動耐容能をもとにして論じてきたが、生命予後に対する影響はどうか。

血管拡張薬療法が慢性心不全患者の生命を延長させるか否かは目下のところ定かではない。しかしながら、Captopril Multicenter Research Group の調査²¹⁾では captopril が2年後の生存率を向上させることが示唆され、また、偽薬、prazosin, hydralazine と ISDN の併用の3群について平均2、3年(6カ月～5、7年)の追跡調査を行った最近の Veterans Administration cooperative study の報告²⁵⁾では、hydralazine と ISDN の併用群で死亡率の有意の低下が認められている。

おわりに

血管拡張薬療法が急性心不全の重要な治療手段であることは最早疑いのない事実である。慢性心不全における効用についてはなお多くの解決すべき問題点が残されているが、少なくともジギタリスと利尿剤の基本治療に血管拡張薬を適切に併用することにより、患者の quality of life が改善されることは間違いのない事実であろう。

引用文献

- 1) Gould, L., Zahir, M., Ettinger, S.: Phentolamine and cardiovascular performance. *Brit. Heart J.* 31:154-162, 1969.
- 2) Majid, P. A., Sharma, B., Taylor, S. H.: Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart failure. *Lancet* 2:719-723, 1971.
- 3) Sonnenblick, E. H.: Force-velocity relations in mammalian heart muscle. *Amer. J. Physiol.* 202:931-939, 1962.
- 4) Suga, H., Sagawa, K., Shoukas, A. A.: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ. Res.* 32:314-322, 1973.
- 5) Milnor, W. R.: Arterial impedance as ventricular afterload. *Circ. Res.* 36:565-570, 1975.
- 6) Levine, T. B., Francis, G. S., Goldsmith, S. R., Simon, A. B., Cohn, J. N.: Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 49:1659-1666, 1982.
- 7) Cohn, J. N.: Unloading the heart in congestive heart failure. *Am. J. Med.* 77(2A):67-70, 1984.
- 8) Forrester, J. S., Diamond, G., Chatterjee, K., Swan, H. J. C.: Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *N. Engl. J. Med.* 295:1356-1362, 1976.
- 9) Franciosa, J. A., Nordstrom, L. A., Cohn, J. N.: Nitrate therapy for congestive heart failure. *J. A. M. A.* 240:443-446, 1978.
- 10) Leier, C. V., Huss, P., Magorien, R. D., Unverferth, D. V.: Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 67:817-822, 1983.
- 11) Cohn, J. N.: Nitrates for congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 56:19A-23A, 1985.
- 12) Franciosa, J. A., Cohn, J. N.: Sustained hemodynamic effects without tolerance during long-term isosorbide dinitrate treatment of chronic left ventricular failure. *Am. J. Cardiol.* 45:648-654, 1980.
- 13) Flaherty, J. T.: Hemodynamic attenuation and the nitrate-free interval: alternative dosing strategies for transdermal nitroglycerin. *Am. J. Cardiol.* 56:321-371, 1985.
- 14) Franciosa, J. A., Weber, K. T., Levine, T. B., Kinasevitz, G. T., Janicki, J. S., West, J., Henis, M. M. J., Cohn, J. N.: Hydralazine in the long-term treatment of chronic heart failure: lack of difference from placebo. *Am. Heart J.* 104:587-594, 1982.
- 15) Packer, M., Meller, J., Medina, N., Yushak, M., Gorlin, R.: Hemodynamic characterization of tolerance to long-term hydralazine therapy in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 306:57-62, 1982.
- 16) Alpert, M. A.: Pharmacotherapy of congestive heart failure. *Postgrad. Med.* 81:257-267, 1987.
- 17) Packer, M., Meller, J., Gorlin, R., Herman, M. V.: Hemodynamic and clinical tachyphylaxis to prazosin-mediated afterload reduction in severe chronic congestive heart failure. *Circulation* 59:531-539, 1979.
- 18) Colucci, W. S., Wynne, J., Holman, B. L., Braunwald, E.: Long-term therapy of heart failure with prazosin: A randomized double blind trial. *Am. J. Cardiol.* 45:337-344, 1980.
- 19) Markham, R. V., Jr., Corbett, J. R., Gilmore, A., Pettinger, W. A., Firth, B. G.: Efficacy of prazosin in the management of chronic congestive heart failure: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Cardiol.* 51:1346-1352, 1983.
- 20) Levine, T. B.: Role of vasodilators in the treatment of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 55:32A-35A, 1985.
- 21) Chatterjee, K., Parmley, W. W., Cohn, J. N., et al.: A cooperative multicenter study of captopril in congestive heart failure: hemodynamic effects and long-term response. *Am. Heart J.* 110:439-447, 1985.
- 22) Massie, B., Chatterjee, K., Werner, J., Greenberg, B., Hart, R., Parmley, W. W.: Hemodynamic advantage of combined administration of hydralazine orally and nitrates nonparenterally in the vasodilator therapy of chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 40:794-801, 1977.
- 23) Pierpont, G. L., Cohn, J. N., Franciosa, J. A.: Combined oral hydralazine-nitrate therapy in left ventricular failure. Hemodynamic equivalency to sodium nitroprusside. *Chest* 73:8-13, 1978.
- 24) Massie, B. M., Packer, M., Hanlon, J. T., Combs, D. T.: Hemodynamic responses to combined therapy with captopril and hydralazine in patients with severe heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2:338-344, 1983.
- 25) Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, S., et al.: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N. Engl. J. Med.* 314:1547-1552, 1986.