

降圧薬の現況

中野 大介*, 松村 靖夫*

はじめに

高血圧は本邦において最も発症頻度の高い疾患の一つである。本病態は狭心症、心筋梗塞などの心臓疾患や、脳卒中などの脳血管障害の主要な危険因子となるので、早期に適切な降圧治療を開始し、これらの高血圧合併症の予防を行うことが重要である。高血圧合併症の起こるリスクは血圧が高いほど大きく、その他の危険因子（喫煙、肥満、高脂血症、糖尿病、高齢、家族歴など）の有無や程度によってもリスクが異なるために、それぞれの病態に合わせた適切な薬物療法が必要となる。高血圧治療に関しては世界保健機関/国際高血圧学会（WHO/ISH）や米国合同委員会（JNC）からのガイドラインが主に利用されてきたが、日本人の特性に基づいたガイドラインの必要性から、本邦における高血圧の治療指針として日本高血圧学会から「高血圧治療ガイドライン2000年版（JSH 2000）」が出された¹⁾。JSH 2000では、生活習慣の修正により十分な降圧効果が得られない場合、あるいは血圧値に危険因子も含めたリスクが非常に高い場合における降圧薬治療の第一選択薬としてCa拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンギオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、α遮断薬の6種類を掲げている。本稿では、これらの薬物を中心に降圧薬の現況について紹介する。

Ca拮抗薬

Ca拮抗薬は本邦において、高血圧治療の第一選択薬としてもっとも多くの医師に用いられている。2000年に日本高血圧学会会員（788名）と実

地医家（896名）を対象に行われた調査では、第一選択薬としてCa拮抗薬を用いる医師はそれぞれ63.5%、68.1%と他を大きく引き離していた。これは長時間作用型Ca拮抗薬の確実な降圧効果と副作用の少なさが信頼されてのことと思われる。

Ca拮抗薬は主として血管平滑筋細胞膜に存在する膜電位依存性Ca²⁺チャンネル（L型）を介した細胞内へのCa²⁺の流入を阻害する薬である。細胞内遊離Ca²⁺濃度の上昇を抑制し、末梢血管抵抗を低下させることで降圧効果を発揮する。Ca拮抗薬は化学構造上の特徴からフェニルアルキルアミン（PAA）系、ベンゾチアゼピン（BTZ）系およびジヒドロピリジン（DHP）系に分類される。PAA系（ベラパミル）は降圧薬として用いられることはなく、不整脈の治療に用いられる。BTZ系（ジルチアゼム）はDHP系と比べて降圧効果は弱いが、心筋収縮抑制作用、房室伝導抑制作用を有し、心収縮力の軽度の低下と心拍数を減少させる特徴がある。現在、高血圧治療薬としてはDHP系がもっとも多く使用されている。ニフェジピンなどの初期のDHP系薬物は作用時間が短く、急激な降圧に伴う反射性の交感神経活性増大などがあり、むしろ心血管系疾患のリスクを高めると指摘されていた。一方、アムロジピンに代表される降圧効果の発現が緩徐で作用時間の長い第三世代DHP系Ca拮抗薬は1回の投与で24時間にわたり安定した降圧効果を持続し、長期的な使用に優れているといえる。膜電位依存性Ca²⁺チャンネルのサブタイプにはL、N、T、P、Q、R型が知られているが、L型とともに心筋細胞のT型チャンネルを抑制し、降圧に伴う反射性頻脈の発現を抑制するエホニジピンや、神経細胞のN型チャンネルを抑制し、反射性の交感神経活性増大を

*大阪薬科大学病態分子薬理学研究室

抑制するシルニジピンなども臨床に供されている。

現在、本邦で用いられているCa拮抗薬は全て肝代謝型であるので、肝臓の代謝酵素に影響を与えるものとの相互作用に注意する必要がある、代表的なものとしては、シメチジンやグレープフルーツジュースにより作用の増強が、リファンピシンにより作用の減弱が認められる。Ca拮抗薬の重篤な副作用は比較的少なく、顔面紅潮や頭痛、反射性交感神経活性亢進に基づく動悸や頻脈、浮腫、便秘および歯肉肥厚などがみられることがある。

降圧治療による合併症の予防効果についてもCa拮抗薬には様々なエビデンスが蓄積されている。Staessenら²⁾が2001年に報告した27試験のメタアナライシスによるとCa拮抗薬は利尿薬、β遮断薬に比べ脳卒中の発症率は有意に低値であったとされている。また過去最大規模で行われたALLHAT³⁾においてもCa拮抗薬は利尿薬と比べ有意ではないものの脳卒中の発症率を低下させた。HOT試験⁴⁾やSyst-Eur⁵⁾においては糖尿病を合併した高血圧に対して、Ca拮抗薬は心血管疾患の発症を有意に抑制していた。高齢者を対象に

行われたSyst-Eurにおいては痴呆の発症を半減するという結果も得られている。Ca拮抗薬は過去の臨床試験やメタアナライシスから冠動脈疾患や癌、消化管出血の発症を増加させる可能性が危惧されていたが、ALLHATにおいてCa拮抗薬は利尿薬あるいはACE阻害薬と比べて、それらの発症率に差は認められなかった。

ACE阻害薬

ACE阻害薬は降圧作用に加えて様々な臓器に対する保護効果を有することが認められており、AII受容体拮抗薬とともに最も注目されている降圧薬である。

ACE阻害薬の降圧作用は主としてレニン-アンギオテンシン(R-A)系におけるアンギオテンシンIから昇圧作用をもつAIIの変換を阻害することにより発揮される。(図1) またACEはブラジキニンを分解するキナーゼIIと同一酵素であり、その活性を阻害することにより、ブラジキニンおよびブラジキニン刺激により血管内皮において産生される一酸化窒素(NO)、プロスタグランジン系を活性化させることから、これらの作用も降圧効果に関与していると考えられている。ヒ

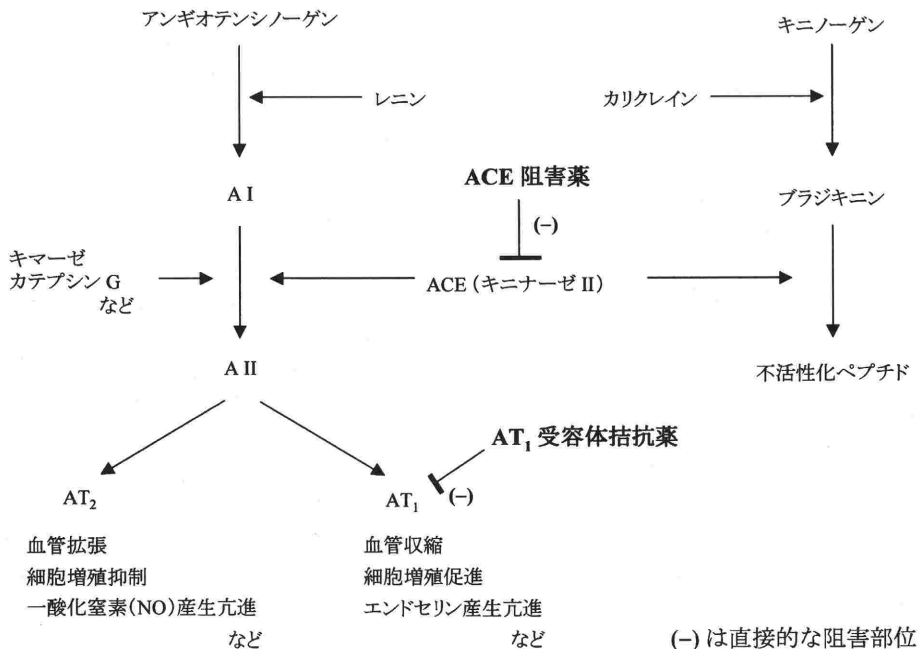


図1 レニン-アンギオテンシン系とACE阻害薬、AII受容体拮抗薬の作用部位

トにおいて、A IIはACEのみでなくキマーゼなどの酵素を介しても産生されるが、ACE以外の酵素を介して産生されるA IIがどの程度血圧調節に関与しているかはまだ十分に解明されていない。ACE阻害薬は腎糸球体において輸入細動脈に比べ輸出細動脈をより強く拡張させる作用を持ち、糸球体内圧を減少させることにより腎機能保護に働くと考えられている。また、ACE阻害薬は組織局所におけるA IIの産生を抑制することにより、心筋細胞肥大や間質の線維化を抑制すると考えられており、エナラプリル、リシノプリルは慢性心不全に対しても適応を得ている。もっとも特徴的な副作用としてブラジキニンの増加に伴う空咳が高頻度に認められる。それ以外に高カリウム血症、味覚障害、まれに呼吸困難を伴う血管浮腫などが現れることがある。

最近、ACE阻害薬を用いた大規模臨床試験の結果が数多く報告されている。AASK⁶⁾では黒人の高血圧腎症に対するACE阻害薬とCa拮抗薬の有用性を検討しているが、末期腎不全への進展などの腎障害はACE阻害薬により強く抑制された。糖尿病患者におけるエビデンスとして、CAPPP⁷⁾では利尿薬または β 遮断薬と比べACE阻害薬において脳卒中を除く心血管疾患の予防に高い有用性が認められた。また本邦において糖尿病合併型高血圧を対象に行われたJ-MIND⁸⁾では、ACE阻害薬はCa拮抗薬と同程度に腎症の発症、進展を抑制した。最近発表されたANBP2⁹⁾では高齢者高血圧、特に男性患者において、同程度の降圧ならばACE阻害薬は利尿薬と比べ、心

血管疾患の発症率を有意に抑制することが示された。これらと相反する結果がALLHATにおいて示されている。この試験ではACE阻害薬は利尿薬と比べ脳卒中や心不全などの心血管疾患の発症率を高めたが、この結果に関しては、特に黒人患者においてACE阻害薬群の血圧コントロール率が低かったことが原因である可能性が指摘されている。

A II受容体拮抗薬

A II受容体拮抗薬は本邦における発売が1998年からと比較的新しい薬ではあるが、同じR-A系の阻害薬であるACE阻害薬への高い信頼度から急激に使用率が伸びている薬である。降圧効果はACE阻害薬とほぼ同等と言われ、JSH 2000においてもその適応に明確な区別はなされていない。

降圧作用は主としてA IIのAT₁受容体を介した昇圧作用の抑制により発現する。A IIの受容体への作用を阻害するのでACE以外の経路(キマーゼ等)で産生されたA IIの作用も抑制すると考えられている。ACE阻害薬のようにブラジキニンの分解抑制作用はないので、ブラジキニンによる降圧作用の増強は期待できないが、副作用である空咳は認められない。またどの程度降圧作用に寄与しているか定かではないが、AT₁受容体阻害の結果、A IIがAT₂受容体を刺激して降圧効果を補助している可能性も考えられる。表1にACE阻害薬との比較を示した。副作用は少なく、頭痛やめまいなどが報告されている。

表1 ACE阻害薬とA II受容体拮抗薬との比較

	代表的薬物	長所	短所
ACE阻害薬	エナラプリル イミダプリル テモカプリル リシノプリル ペリンドプリル など	ブラジキニン産生亢進による降圧作用増強	1, ACE以外の経路からのA II産生を抑制できない 2, ブラジキニンによる空咳
A II受容体拮抗薬	ロサルタン カンデサルタン バルサルタン テルミサルタン オルメサルタン など	1, ACE以外の経路からのA IIの作用も抑制する 2, AT ₂ を介する作用 3, 空咳がない	ブラジキニンによる降圧作用増強がない

高血圧患者を対象とした A II 受容体拮抗薬を用いた臨床試験が、近年相次いで報告されている。IDNT¹⁰⁾では高血圧を合併した 2 型糖尿病性腎症に対する A II 受容体拮抗薬と Ca 拮抗薬の効果が比較されているが、A II 受容体拮抗薬は Ca 拮抗薬と比べて腎障害の進展をより効果的に抑制した。また RENAAL¹¹⁾では A II 受容体拮抗薬により糖尿病患者（9 割以上が高血圧を合併）における末期腎不全への進展が有意に抑えられた。本態性高血圧患者における A II 受容体拮抗薬と β 遮断薬の効果を比較した LIFE 試験¹²⁾では、A II 受容体拮抗薬は心血管疾患発症率、特に脳血管疾患発症率において β 遮断薬よりも有意に優れていた。この効果は糖尿病を合併している患者においてより有効であったことも示されている。このように腎障害の進展や糖尿病合併症例に対する R-A 系阻害薬の高い有効性が認められている。さらに SCOPE 試験¹³⁾では A II 受容体拮抗薬により認知機能の低下抑制作用も認められており、高血圧性痴呆の予防にも有用である可能性が示唆される。

利尿薬

利尿薬は古くから有用性の高い降圧薬として用いられ、JSH 2000あるいは今年発表された米国合同委員会第 7 次報告 (JNC VII)¹⁴⁾においても高血圧治療の第一選択薬として推奨されている。しかし、欧米で β 遮断薬と利尿薬が優先的に使用されているのに対して、本邦における使用頻度は欧米に比較して極めて低い。その理由としては利尿薬使用により生じる代謝性副作用(低カリウム血症、高脂血症、耐糖能の低下等)や、長時間作用型 Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、A II 受容体拮抗薬などの登場によるところが大きいと考えられる。

利尿薬は主として Na⁺ および水利尿をもたらす、循環血液量を減少させることにより血圧を降下させる薬物であり、チアジド系利尿薬およびその類似薬、ループ利尿薬、カリウム保持性利尿薬の 3 群に分類される。これらの薬物は利尿効果とそれに伴う降圧効果がそれぞれ異なり、病態に合わせてこれらの薬物を使い分けことが大切である。チアジド系利尿薬の利尿効果は主として遠位尿細管において Na⁺ および Cl⁻ の再吸収を抑制することにより生じる。利尿効果はループ利尿薬と

比べて緩徐であるが、Na⁺ および Cl⁻ を効率的に排泄することから、降圧性利尿薬として長く使用されてきた。ループ利尿薬は Henle 係蹄上行脚において Na⁺、Cl⁻ および K⁺ の再吸収を阻害し強力な利尿効果を発揮する。水排泄効果が強く、浮腫の除去あるいは腎不全、うっ血性心不全を伴う高血圧の治療を目的として用いられる。カリウム保持性利尿薬は Na⁺ および Cl⁻ の排泄に比べ K⁺ の排泄が少なく、利尿効果もさほど強くないため、主としてループ利尿薬やチアジド系利尿薬の使用に伴って生じる低カリウム血症の発症を予防する目的で用いられる。

降圧療法において、単薬のみで十分な降圧効果が得にくい場合や副作用が問題となる場合、複数の降圧薬を併用することが一般的であるが、利尿薬は併用療法の基礎薬として様々なエビデンスが集積されている。PROGRESS¹⁵⁾では脳卒中二次予防における ACE 阻害薬の有用性が検討されたが、ACE 阻害薬の単独療法に比べて、利尿薬併用では脳卒中、心血管疾患の発症率は低値であった。

利尿薬と Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬の単独療法を比較した ALLHAT では、利尿薬は Ca 拮抗薬に対して心不全の発症率で有意に低く、また ACE 阻害薬に対しても脳卒中、心不全、狭心症などの発症率において有意に低いとの結果が示された。このことは高血圧治療における利尿薬の高い有用性を実証したものと見えるが、この試験においても低カリウム血症などの代謝性副作用は確認されたことから、副作用が問題とならない少量で他薬との併用による有効性が期待される。今後、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、A II 受容体拮抗薬などとの併用効果を検討した大規模試験が必要になるものと思われる。

β 遮断薬

β 遮断薬は利尿薬とともにこれまで多くの臨床試験によりその有用性が確認され、特に虚血性心疾患を有する高血圧患者や若年の高血圧患者に対して積極的に用いられている。しかし β 遮断薬は利尿薬と同じく、欧米で優先的に使用されているのに対して、本邦における使用頻度は低いのが現状である。これは β 遮断薬が積極的に用いられる労作性狭心症よりも、無効あるいは誘発する恐れ

のある冠攣縮性狭心症が日本人に多いことや、薬物相互作用が多くみられることなどが原因であると考えられる。

降圧薬としての β 遮断薬は β_1 受容体選択的、非選択的、あるいは α_1 受容体遮断作用を持つものに分けられ、さらにその中で β 受容体に対する内因性交感神経刺激作用 (ISA) の有無や、膜安定化作用の有無、脂溶性か水溶性かなどによって分類される。降圧作用の機序として、心拍出量の減少に対する末梢血管系の適応、レニン遊離抑制、中枢性 β 受容体遮断、交感神経終末からのノルエピネフリン遊離抑制などが考えられている。初期の β 遮断薬、特に非選択的遮断薬において、投与初期に末梢血管抵抗の増大を認める傾向があるため、その有害作用の軽減を目的として β_2 受容体刺激作用 (セリプロロール) や α_1 受容体遮断作用を有するもの (アロチノロール、ラベタロールなど)、さらにカルシウム拮抗作用 (セリプロロール、ベバントロールなど) や抗酸化作用 (カルベジロール) を有する第三世代 (血管拡張性) β 遮断薬が開発された。これらの多くは従来の β 遮断薬とは異なり、脂質代謝およびインスリン抵抗性を改善するとともに、末梢循環を正常化することから比較的高齢者にまで使用可能である。ISAの無いものは労作性狭心症や頻拍性不整脈には有効であるが、脂質代謝、インスリン感受性に悪影響

を与える恐れがあるので、脂質代謝異常を有する患者にはISAを有するものが適している。脂溶性のものは腎機能障害例や高齢者に対して用いられているが、血液脳関門を通過するので中枢性副作用に注意が必要である。表2に現在用いられている β 遮断薬の分類を示した。 β 遮断薬は急な投薬の中止により血圧や心拍数の上昇といったリバウンド現象がみられることがあるため、徐々に投薬量を減らしていく必要がある。

β 遮断薬は心収縮力を弱めるため心不全には禁忌とされてきたが、心筋症や虚血性心疾患による慢性心不全に対して心機能改善効果や全死亡率の減少などが報告されており¹⁶⁾、少量から徐々に増量していく治療が実際に行われている。

β 遮断薬と他の降圧薬を比較した試験として、STOP-Hypertension 2¹⁷⁾がある。この試験では高齢高血圧患者における心血管疾患発症率において、 β 遮断薬とCa拮抗薬やACE阻害薬との間に差は認められなかった。またUKPDS 39¹⁸⁾でも糖尿病合併型高血圧患者における糖尿病性合併症の発症率は、 β 遮断薬とACE阻害薬との間に差は認められなかった。これらの結果は β 遮断薬による血圧管理の有用性が新しい薬物と比べても遜色ないことを示している。しかし、日本人を対象とした臨床試験が少ないのも事実であり、より多くのエビデンスの集積が望まれる。

表2 β 遮断薬の分類

() 内は代謝経路

	ISA	膜安定化作用	
β_1 選択的	-	-	ビソプロロール (肝, 腎), アテノロール (腎), メトプロロール (肝), ベタキソロール (肝)
		+	ベバントロール (肝)
	+	-	セリプロロール (腎)
		+	アセプトロール (肝, 腎)
非選択的	-	-	ナドロール (腎), ニブラジロール (肝), チリソロール (腎)
		+	プロプラノロール (肝)
	+	-	カルテオロール (肝, 腎), ピンドロール (肝, 腎)
		+	ブニトロロール (肝, 腎), インデノロール (肝), ペンプトロール (肝), ポピンドロール (肝)
α 遮断作用有	-	-	アロチノロール (肝), アモスラロール (肝)
		+	カルベジロール (肝)
	+	+	ラベタロール (肝)

α₁遮断薬

交感神経α₁受容体の遮断により末梢血管を拡張させることで降圧効果を発揮するタイプの薬である。末梢血管拡張薬でみられる降圧に伴う反射性頻脈は少なく、インスリン抵抗性および脂質代謝の改善作用も認められている。前立腺肥大症による排尿障害を伴う症例に対して積極的に用いられている。高齢者や自律神経障害を有する患者では、特に初回投与時や増量時に過大な降圧反応や起立性低血圧が問題となる。

ALLHATにおいては当初、利尿薬、Ca拮抗薬およびACE阻害薬のほかにα遮断薬（ドキサゾン）による治療も行われていたが、中間解析により利尿薬群と比べて心血管疾患発症の有意な増加が認められたため試験中止となっている。このような経緯から今年発表されたJNC VIIでは推奨薬物から外されており、第三選択以降での扱いとなっている。

その他の降圧薬

その他の降圧薬として、使用頻度は減少しているが、血管拡張薬（ヒドララジン等）、交感神経抑制薬（レセルピン、メチルドパ等）があり、妊娠高血圧などに用いられている。

1999年に発表されたRALES¹⁹⁾により、アルドステロン拮抗作用をもつスピロノラクトンとACE阻害薬との併用が心不全による死亡率を有意に減少させることが示され、アルドステロンの心血管系への作用が臓器障害の観点から注目され

ている。より選択性の高いアルドステロン受容体拮抗薬（エプレレノン）も開発され、降圧作用以外に臓器保護効果を発揮することが期待されている。

おわりに

高血圧治療において降圧が最優先であることは論を待たないが、個々の薬物の特徴を生かして適切に使用することで、合併症の発症をより効果的に抑制できることが期待される。表3にJSH 2000での降圧薬の積極的な適応と禁忌を示す。これらに加え、JNC VIIでは最近のエビデンスをもとにACE阻害薬と利尿薬を脳卒中既往例に対して、利尿薬とβ遮断薬を糖尿病合併症例に対して、β遮断薬を心不全合併症例に対して用いることを推奨している。またアルドステロン拮抗薬が心不全合併例および心筋梗塞既往例に対して積極適応とされている。現在、基礎研究の場も含めて、ナトリウム利尿ペプチドの分解酵素阻害薬やエンドセリン受容体拮抗薬などの高血圧治療薬としての可能性が注目されている。誌面の都合上、これらについての詳細は他の総説^{20,21)}を参照いただきたいが、新規機序の高血圧治療薬候補として降圧、臓器保護の両面からその有効性が期待されている。

文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2000年版，日本高血圧学会，東京，2000，pp.1～125
- 2) Staessen JA, Wang JG, Thijs L, et al : Cardiovascular

表3 各降圧薬の積極的な適応と禁忌¹⁾

	積極的な適応	禁忌
Ca拮抗薬	高齢者，狭心症，脳血管障害，糖尿病	心ブロック（ジルチアゼム）
ACE阻害薬	糖尿病，心不全，心筋梗塞後，左室肥大，軽度の腎障害，脳血管障害，高齢者	妊娠，高カリウム血症，両側腎動脈狭窄
A II受容体拮抗薬	ACE阻害薬と同様，特に咳でACE阻害薬が使用できない患者	妊娠，高カリウム血症，両側腎動脈狭窄
利尿薬	高齢者，心不全	痛風，高尿酸血症
β遮断薬	心筋梗塞後，狭心症，頻脈	喘息，心ブロック，末梢循環不全
α遮断薬	脂質代謝異常，前立腺肥大，糖尿病	起立性低血圧

- protection and blood pressure reduction: a meta-analysis, *Lancet* 358 : 1305-1315, 2001
- 3) The 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 : 2981-2997, 2002
 - 4) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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 : 1755-1762, 1998
 - 5) Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al : Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 340 : 677-684, 1999
 - 6) Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al : Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 285 : 2719-2728, 2001
 - 7) Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al : Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 353 : 611-616, 1999
 - 8) Baba S; J-MIND Study Group : Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 54 : 191-201, 2001
 - 9) Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al : A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 348 : 583-592, 2003
 - 10) Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB, et al : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345 : 851-860, 2000
 - 11) Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw DD, et al : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 : 861-869, 2001
 - 12) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359 : 995-1003, 2002
 - 13) Hansson L, Lithell H, Skoog I, et al : Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Press* 8 : 177-183, 1999
 - 14) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al : The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 289 : 2560-2572, 2003
 - 15) PROGRESS Collaborative Group : Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001
 - 16) Goldstein S : Benefits of beta-blocker therapy for heart failure : weighing the evidence. *Arch Intern Med* 162 : 641-648, 2002
 - 17) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al : Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 354 : 1751-1756, 1999
 - 18) UK Prospective Diabetes Study Group : Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 317 : 713-720, 1998
 - 19) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al : The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *RALES. N Engl J Med* 341 : 709-717, 1999
 - 20) Corti R, Burnett JC Jr, Rouleau JL, et al : Vasopeptidase inhibitors : a new therapeutic concept in cardiovascular disease?. *Circulation* 104 : 1856-1862, 2001
 - 21) Luscher TF, Barton M : Endothelins and endothelin receptor antagonists : therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* 102 : 2434-2440, 2000