

Bruk av angiotensin II-reseptorblokkere ved hjertesvikt

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

VERNON V.S. BONARJEE

KENNETH DICKSTEIN

Kardiologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Sentralsjukehuset i Rogaland
4068 Stavanger

Bruk av angiotensinkonvertase (ACE)-hemmere og diuretika er i dag den viktigste behandlingen mot symptomatisk hjertesvikt. Hemmingen av angiotensin II-produksjonen med konvertasehemmere er ikke fullstendig pga. ACE-uavhengig omdanning av angiotensin I til angiotensin II. En del pasienter tåler dessuten ikke slike preparater pga. bivirkninger og nedsatt nyrefunksjon. Angiotensin II-reseptorblokkere kan være et alternativ eller en tilleggsbehandling mot hjertesvikt. Placebokontrollerte studier med angiotensin II-reseptorblokkeren losartan har vist bedring av hemodynamiske parametere, redusert behov for sykehusinnleggelse og redusert dødelighet hos pasienter med hjertesvikt. Redusert antall sykehusinnleggelse og redusert dødelighet er også sett med losartan sammenliknet med konvertasehemmeren kaptopril.

I denne artikkelen diskuteres angiotensin II-reseptorblokkerens plass i behandlingen av hjertesvikt. Resultater fra viktige studier gjennomgås kortfattet, og pågående undersøkelser om angiotensin II-reseptorblokkere mot hjertesvikt omtales.

Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon forårsaket av tilstander som hjerteinfarkt, iskemi, klaffefeil, hypertensjon eller kardiomyopati kan føre til hjertesvikt. Denne tilstanden omfatter ikke bare nedsatt pumpefunksjon og redusert sirkulasjon, men innebærer også kompensatorisk neurohormonell aktivering som kan virke gunstig på kort sikt, men som over lengre tid belastningen på hjertet og føre til forverring av tilstanden. Adrenerg stimulering og aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet spiller en sentral rolle ved utvikling av symptomer på hjertesvikt.

Hypoperfusjon i de afferente arteriolene til glomeruli stimulerer baroreseptorene i det jukstaglomerulære apparatet. De tillegg til hyponatremi, adrenerg stimulering og stimulering av kjemoreseptorene i macula densa, fører til reninfrigjøring. Angiotensinogen i plasma blir omdannet til angiotensin I av renin. Angiotensin I blir raskt omdannet til det aktive hormonet angiotensin II av angiotensinkonvertase (ACE) (fig 1). Angiotensin II er en meget potent vasokonstriktor, som øker blodtrykket og hjertets fylningsstrykk. Det fører også til natrium- og væskeretensjon, direkte og via stimulering av aldosteronutskilling. Væskeretensjonen økes også via stimulering av anti-diuretisk hormon og økt tørste. Angiotensin II forsterker i tillegg sympatikusaktivitet. Denne potente virkningen av angiotensin II kan gjenopprette adekvat sirkulasjon ved akutt hypotensjon, men der nedsatt hjertefunksjon er hovedproblemet, kan angiotensin II øke belastningen på hjertet og forverre svikten. I derfor lett å forstå at hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan virke gunstig ved hjertesvikt.

Redusert angiotensin II-produksjon ved hjelp av konvertasehemmere er i dag et førstevalg i behandlingen av hjertesvikt. Det finnes omfattende dokumentasjon som viser at disse medikamentene fører til forbedret hemodynamikk (3), neuroendokrin profil (4), symptomer (5), arbeidskapasitet (6), morbiditet (7) og, ikke minst, overlevelse (8) ved hjertesvikt. Slik behandling kan også forebygge sviktutvikling hos asymptomatiske pasienter med redusert venstre ventrikkelfunksjon (9). Konvertasehemmere gitt tidlig etter et hjerteinfarkt kan også redusere venstre ventrikkeldilatasjon (10) og øke overlevelsen (11). Diuretika er effektive mot væskeretensjon og har meget god symptomatisk virkning ved hjertesvikt, men fører til økt reninfrigjøring. Behandling mot hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet bør derfor igangsettes parallelt med diuretikabehandling ved symptomatisk hjertesvikt.

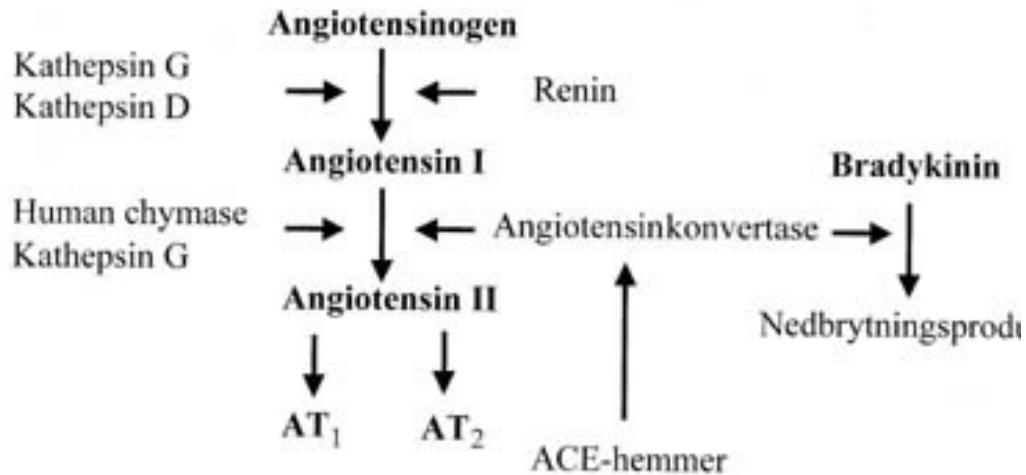
Begrensninger ved bruk av angiotensinkonvertasehemmere

Selv om konvertasehemmere er meget effektive, er det en del pasienter som ikke kan bruke disse medikamentene pga. bivirkninger eller intoleranse. Preparatene kan føre til hypotensjon og redusert nyrefunksjon, noe som er doserelatert. Angiotensinkonvertase bryter også ned bradykinin, enkephalin og substans P (12). Hemming av enzymet øker konsentrasjonen av disse substansene, noe som kan være en hovedårsak til noen av bivirkningene som forbindes med disse medikamentene. Bradykinin har vasodilaterende virkning på de efferente arteriolene i glomeruli, og økt bradykininnivå kan derfor forsterke fallet i glomerulært filtrasjonsstrykk forårsaket av redusert angiotensin II-nivå (13).

Angiotensin II i vev

Tidligere ble renin-angiotensin-aldosteron-systemet oppfattet som et sirkulerende neurohormonelt system. Nyere forskning vist at angiotensinsystemet finnes lokalt i de fleste vev, inkludert hjertet (14). Angiotensin II produsert lokalt har autokr parakrine egenskaper via binding til angiotensin II-reseptorer på cellene. Hemming av lokal vevsangiotensin kan være viktig selv om den systemiske angiotensinaktivitet ikke er økt. En gunstig virkning av angiotensin-konvertasehemmere på asymptotiske pasienter med venstre ventrikel-dysfunksjon er påvist uten at sirkulerende renin-angiotensin-aktivitet (9, 11).

Tilstrekkelig hemming av angiotensin II-produksjonen i vev er ikke alltid mulig med konvertasehemmere. Lokal ikke-A₁ avhengig angiotensin II-produksjon er hovedårsak til dette. Angiotensinogen produksjon er påvist i humant myokard (1) andre enzymer som finnes i myokard kan omdanne dette til angiotensin II (16) (fig 1). Angiotensin II-danning i myokard derfor ikke avhengig av renin eller angiotensin-konvertase (17). En eksperimentell studie på gris har vist at den største del av angiotensin I og angiotensin II i myokard er produsert lokalt og at behandling med kaptopril reduserer konsentrasjoner av angiotensin II i plasma, men ikke i myokard (18). En annen måte å hemme dette systemet på er derfor å blokkere virkningen av angiotensin II på reseptornivå.



Figur 1 Oversikt over renin-angiotensin-systemet. Angiotensin-konvertasehemmere (ACE-hemmer) nedsetter angiotensin II-produksjon og øker bradykininkonsentrasjon. AT₁ og AT₂ er de best kjente angiotensin II-reseptorer

Angiotensin II-reseptorer

Angiotensin II utøver sin virkning ved å binde seg til spesifikke reseptorer på celleveggen. Det er flere typer angiotensin reseptorer (AT), hvorav AT₁ og AT₂ er de best kjente. Ved hjelp av selektive reseptorblokkere er det påvist at de kjente farmakologiske virkningene av angiotensin II skjer via AT₁-reseptoren ved G-proteinbinding og aktivering av fosfolipase. Effekt av AT₂-reseptoraktivering er foreløpig ikke fullstendig klarlagt. Ved å studere mRNA-genespresjon i humant myokard er det påvist at AT₁-reseptortettheten er redusert og AT₂-reseptortettheten er økt ved hjertesvikt (20). Økt AT₂-reseptor tetthet er hovedsakelig lokalisert i interstitielle fibroblaster. Data tyder på at AT₂-stimulering kan redusere trofisk respons i myokard (21). Det er foreslått at AT₂- og AT₁-reseptorer har motsatt regulerende virkning på den trofiske og den proliferative effekten av angiotensin II-stimulering. Eksperimentelle studier har vist at selektiv blokade av AT₂-reseptoren ved myokard hypertrofi reduserer vekstresponsen til angiotensin II (22).

De aller fleste angiotensin II-reseptorblokkere som er utviklet til nå, er selektive AT₁-reseptorblokkere, men bruk av disse resulterer i negativ feedback og økt sirkulerende angiotensin II-konsentrasjon i plasma. Behandling med en selektiv AT₁-reseptorblokker fører derfor til uhemmet stimulering av AT₂-reseptoren.

Angiotensin II-reseptorblokkere

Det er flere selektive AT₁-reseptorblokkere som er i klinisk bruk. Disse tilhører en medikamentfamilie som kalles sartan. Losartan var det første medikamentet som ble tatt i bruk. Candesartan, irbesartan og valsartan er tre andre som er registrert i Norge. Selv om det kan forventes at disse medikamentene har en farmakologisk klasseeffekt, så er det store forskjeller i farmakokinetikk blant preparatene. Det er for tidlig å si om disse forskjellene har klinisk relevans. Det foreligger foreløpig mest kliniske data for behandling med losartan ved hjertesvikt, og losartan er den eneste angiotensin II-reseptorblokker som er godkjent i Norge til bruk ved hjertesvikt, i de tilfeller der konvertasehemmere ikke anses som hensiktsmessig.

Losartan er et oralt preparat som absorberes godt og er aktivt med svak AT₁-binding. Losartan har kort halveringstid og hydroksyleres til en metabolitt som også er aktiv, med 20 – 30 ganger høyere affinitet for AT₁-reseptoren. Metabolitten har halveringstid på 6 – 9 timer, og i motsetning til losartan, som er en konkurrerende blokker, er metabolitten en ikke-konkurrerende blokker. Candesartan cilexetil er inaktiv, men hydroksyleres til det aktive stoffet candesartan når den absorberes. Valsartan metaboliseres i liten grad, og irbesartan metaboliseres til inaktive metabolitter. Effekten av preparatene varer lenge pga. sterk reseptorbinding, selv om konsentrasjonen faller i plasma. Alle fire preparatene kan derfor doseres daglig. Tabell 1 viser egenskaper til de fire angiotensin II-reseptorblokkerne som er registrert i Norge.

Tabell 1

Egenskaper til angiotensin II-reseptorblokkere som er registrert i Norge

Preparat	Binding til AT1-reseptoren	Halveringstid (timer)	Dosering (mg)
Candesartan	Ikke-konkurrerende	8 – 11	2 – 16
Irbesartan	Ikke-konkurrerende	11 – 15	75 – 300
Losartan	Konkurrerende (metabolitten er ikke-konkurrerende)	2 (metabolitt 6 – 9)	25 – 100
Valsartan	Konkurrerende	6 – 9	80 – 320

Angiotensin II-reseptorblokkere er velprøvd i klinisk bruk, og de har en meget gunstig bivirkningsprofil. De er registrert 65 land, hovedsakelig til bruk mot hypertensjon. I en undersøkelse med over 5 000 personer hadde 2 – 16 mg candesartan åtte uker, en bivirkningshyppighet på nivå med placebo (23). Liknende resultater er også påvist med losartanbehandling. Hoste, som er en kjent bivirkning ved konvertasehemmerbehandling, er betydelig mindre med angiotensin II-reseptorblokkerbehandling. I en dobbeltblind studie med 129 pasienter med tidligere konvertasehemmerindusert hoste 69 % hoste på nytt med 10 mg lisinopril, men kun 20 % fikk hoste med 80 mg av angiotensin II-reseptorblokkeren valsartan ($p < 0,001$) gitt i seks uker (25).

Angiotensin II-reseptorblokkere ved hjertesvikt

Det finnes flere kliniske studier der losartan er brukt ved hjertesvikt. Det er utført to studier med invasive undersøkelser på pasienter med NYHA-klasse II- og NYHA-klasse III-hjertesvikt. I den ene studien (26), som var en dose-respons-studie, ble pasientene ($n = 66$) 5 – 150 mg losartan som engangsdose. Det var moderat vasodilatasjon, reduksjon av blodtrykk og reduksjon av venstre- og høyresidig fylningstrykk. Det var ingen reduksjon av minuttvolum, til tross for redusert fylningstrykk. De ingen økning av hemodynamisk respons på doser over 25 mg losartan, men det var en doserelatert økning i plasma-reninaktivitet og angiotensin II-konsentrasjon opp til 150 mg losartan.

Den andre invasive studien tok for seg pasienter ($n = 154$) både ved akutt behandling og ved behandling i 12 uker med 25 mg losartan (27). Resultatene etter akutt behandling var som den første undersøkelsen, men etter 12 uker var den hemodynamiske effekten økende opp til en dose på 50 mg losartan daglig. Innkilt lungkapillærtrykk var 6,3 mm Hg lavere ($p < 0,01$), hjertets minuttvolum var 0,4 liter/min/m² kroppsoverflate høyere ($p < 0,01$) og pulsfrekvens var 5,7/min lavere ($p < 0,05$) etter behandling med 50 mg losartan i forhold til placebo, noe som er klinisk relevant.

Ved en fase III-studie ble 25 – 50 mg losartan sammenliknet med 20 mg enalapril hos 166 pasienter med hjertesvikt NYHA-klasse III-IV (28). Det var ingen signifikant endring i symptomer, arbeidskapasitet, nevrohormonnivå eller vanlige laboratorieparametere etter åtte ukers behandling. Pasienter som fikk enalapril hadde en økning i serum-kreatinin, urinkalium på henholdsvis $0,04 \pm 0,13$ mg/100 ml, $5,1 \pm 17,6$ mg/100 ml og $0,01 \pm 0,5$ mmol/l, i motsetning til pasienter som fikk losartan, som hadde en nedgang på henholdsvis $0,05 \pm 0,29$ mg/100 ml, $2,8 \pm 11,0$ mg/100 ml og $0,01 \pm 0,4$ mmol/l. Disse forskjellene var statistisk signifikante ($p < 0,05$), men klinisk relevans hos uselekterte pasienter med hjertesvikt er usikkert.

I en placebokontrollert studie med 724 pasienter med NYHA-klasse II-hjertesvikt gav losartan ingen bedring i arbeidskapasitet etter 12 uker (29). I løpet av tiden for studien var det 6,9 % sykehusinnleggelses og 5,3 % dødelighet i placebogruppen, mens pasienter behandlet med losartan hadde 3,1 % sykehusinnleggelses og 1,4 % dødelighet. Forskjellen var statistisk signifikant ($p < 0,05$).

En annen viktig studie med angiotensin II-reseptorblokkere ved hjertesvikt er ELITE (30). I denne studien sammenliknet man effekt av losartan med konvertasehemmeren kaptopril blant eldre pasienter ($n = 722$) med ejectivesjonsfraksjon < 40 %. Prinsipale endepunkt var insidens av renal dysfunksjon etter ett års behandling, sekundære endepunkter var hospitalisering og dødelighet. Begge gruppene viste statistisk signifikant symptomforbedring under behandling, og antall pasienter med økning av kreatinin var lik i de to gruppene. En større andel pasienter i kaptoprilgruppen (21 %, mot 12 % i losartangruppen; $p < 0,01$) måtte slutte med behandlingen, hovedsakelig pga. bivirkninger. Det var 30 % sykehusinnleggelses i kaptoprilgruppen, mot 22 % i losartangruppen ($p = 0,014$). Et uventet funn i studien var 46 % lavere dødelighet i losartangruppen ($p < 0,05$), hovedsakelig pga. redusert forekomst av plutselig død.

Kombinasjonsbehandling

Kombinasjon av angiotensinkonvertasehemmere og angiotensin II-reseptorblokkere fører til både redusert mengde av angiotensin II og redusert stimulering av AT1-reseptoren. Det er mulig at slik kombinasjonsbehandling er mer effektiv enn den ene behandlingen gitt alene. Det pågår flere større kliniske studier for å finne svar på dette spørsmålet. I en klinisk studie med hjertesviktpasienter som stod på maksimal anbefalt eller tolerert dose av konvertasehemmere (31), fant man at tilleggsbehandling med 50 mg losartan resulterte i statistisk signifikant reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk. Behandlingen ble godt tolerert av pasientene, også blant dem som hadde opplevd hypotensjon under opptrapping av dose av konvertasehemmere. Serum-kalium og nyrefunksjon var uendret etter losartanbehandling. I en annen studie (32) med pasienter med alvorlig hjertesvikt som allerede ble behandlet med maksimal anbefalt eller tolerert dose av konvertasehemmer, fant man symptomatisk bedring og økt arbeidskapasitet ved å gi 50 mg losartan i tillegg. Maksimalt surstoffopptak før og etter seks måneders behandling var henholdsvis $13,5 \pm 0,6$ ml/kg/min og $15,7 \pm 1,1$ ml/kg/min i losartangruppen, mot $14,1 \pm 0,6$ ml/kg/min og $13,6 \pm 1,1$ ml/kg/min i placebogruppen ($p < 0,02$). Forskjellen var liten, men av klinisk betydning for pasienter med alvorlig hjertesvikt.

I en pilotstudie med candesartan og enalapril gitt alene eller i kombinasjon ved hjertesvikt (33) fant man at kombinasjonsbehandlingen forhindret venstre ventrikel-dilatasjon og redusert plasma-BNP (Brain Natriuretic Peptide) enn candesartan eller enalapril gitt alene. I en annen klinisk undersøkelse (34) fikk 844 pasienter med redusert hjertefu (ejeksjonsfraksjon 30 – 45 %) og moderate hjertesviktsymptomer (NYHA-funksjonsklasse II/III) 4 mg, 8 mg og 16 mg candesartan eller placebo i 12 uker. Det var en doserelatert økning i arbeidskapasitet med candesartan, og forskjellen va statistisk signifikant for 8 mg og 16 mg candesartan sammenliknet med placebo. Alle dosenivåene med candesartan ført statistisk signifikant symptombedring.

Nye studier

Det er flere større kliniske undersøkelser i gang for å studere virkningen av angiotensin II-reseptorblokkere gitt alene el kombinasjon med angiotensinkonvertasehemmere mot hjertesvikt. Tabell 2 gir en oversikt over disse studiene. Flere no sykehus er med, og alle disse studiene har dødelighet som primært endepunkt.

Tabell 2

Nye studier med angiotensin II-reseptorblokkere mot hjertesvikt. AMI = akutt myokardinfarkt. EF = ejeksjonsfraksjon

Studie	Pasientpopulasjon	Studie-medikament	Kontroll-preparat	Tilleggsbehandling med ACE-hemmere	Antallpasienter	Nåværendestatus	Forventtidsresultater
ELITE-II	Hjertesvikt	Losartan	Kaptopril	Nei	3 152	Rekruttering ferdig	Publiseres våre
ValHeFT	Hjertesvikt	Valsartan	Placebo	Ja	4 865	Rekruttering ferdig	Slutten av 2001
CHARMArm1	Hjertesvikt EF < 40 %			Nei, pga. intoleranse mot ACE-hemmere	1 700		
CHARMArm2	Hjertesvikt EF < 40 %	Candesartan	Placebo	Ja	2 300	Rekruttering pågår	Midtenav 2002
CHARMArm3	Hjertesvikt EF > 40 %			Nei	2 500		
OPTIMAAL	Hjertesvikttidlig etter AMI	Losartan	Kaptopril	Nei	5 476	Rekruttering ferdig	Sluttenav 2001
VALIANT	Hjertesvikttidlig etter AMI	Valsartan	Kaptopril	1/3 får kombinasjonsbehandling	14 500	Rekruttering pågår	2003

Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE II) randomiserte 3 152 hjertesviktpasienter over 60 år med ejeksjonsfrak 40 % (35). Denne studien var planlagt for å bekrefte eller avkrefte resultatene til ELITE-studien, dvs. at losartanbehand førte til lavere dødelighet ved hjertesvikt sammenliknet med kaptopril. De første resultatene ble presentert på American Associations kongress i Atlanta i november 1999. I ELITE II-studien var det 250 dødsfall i kaptoprilgruppen og 280 i losartangruppen ($p = 0,19$). Kombinert endepunkt av død og sykehusinnleggelses var 707 og 752 i henholdsvis kaptopril losartangruppen ($p = 0,21$). ELITE II kunne derfor ikke bekrefte hypotesen at losartan førte til redusert dødelighet ved hjertesvikt sammenliknet med kaptopril. Studien bekreftet derimot at losartan var bedre tolerert enn kaptopril. Det var av pasientene i kaptoprilgruppen mot 9,4 % av pasientene i losartangruppen som måtte slutte med studiemedikamentet mistenkte eller sikre bivirkninger ($p < 0,001$). Publikasjon av dataene forventes i første halvdel av år 2000.

I Valsartan Heart Failure Trial (ValHeFT) blir valsartan eller placebo gitt til pasienter som har hjertesvikt og som allerede bruker konvertasehemmere (36). Studien Candesartan in Heart Failure to Affect Reduction in Morbidity and Mortality (CHARM) er placebokontrollert og har tre behandlingsarmer (tab 2). De første to består av pasienter med ejeksjonsfrak 40 %, den siste inkluderer symptomatiske pasienter med bevart systolisk funksjon (ejeksjonsfraksjon > 40 %).

Det pågår to andre studier der man undersøker virkningen av angiotensin II-reseptorblokkere hos pasienter med hjerte tidlig etter et hjerteinfarkt. I Optimal therapy in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist losartan (OPTI) studien blir losartanbehandling påbegynt innen ti dager etter hjerteinfarkt sammenliknet med behandling med kaptopril. I Valsartan in acute myocardial infarction (VALIANT)-studien sammenlikner virkningen av valsartan og kaptopril, og har en gruppe som får kombinasjonsbehandling.

Avslutning

Dokumentasjonen av den gunstige virkningen av angiotensinkonvertasehemmere mot hjertesvikt er overbevisende. Det vanskelig og uetisk å gjennomføre liknende undersøkelser med angiotensin II-reseptorblokkere i placebokontrollerte studier. Prekliniske og kliniske undersøkelser med angiotensin II-reseptorblokkere virker lovende. Disse preparatene er vel tolererte og har noe mindre bivirkninger enn konvertasehemmere. En del data tyder også på at angiotensin II-reseptorblokkere i mi grad påvirker nyrefunksjonen hos pasienter med moderat til alvorlig hjertesvikt. Den vasodilaterende virkning er moderat og effekten på symptomer er sammenliknbar med effekten av konvertasehemmere. Resultatene fra de studiene som er klar på at angiotensin II-reseptorblokkere også har en gunstig virkning på dødelighet ved hjertesvikt. Resultater fra de store studiene som er i gang, vil kunne avklare spørsmålet om angiotensin II-reseptorblokkere er likeverdige eller bedre enn angiotensinkonvertasehemmere mot hjertesvikt. VALIANT- og CHARM-studiene vil også kunne gi svar angående virkningen av kombinasjonsbehandling. Ut fra vår nåværende viten, og inntil resultatene fra pågående studier foreligger, kan man si at angiotensinkonvertasehemmere er førstevalg ved hjertesvikt, men angiotensin II-reseptorblokkere er et godt alternativ til konvertasehemmerbehandling ikke er hensiktsmessig.

LITTERATUR

1. Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. I: Braunwald E, red. Heart disease. 5. utg. Philadelphia: Saunders, 1997; 413 – 4.
2. An overview of current management of heart failure. Guidelines: the treatment of heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 53.
3. Creager MA, Faxon DP, Weiner DA, Ryan TJ. Haemodynamic and neurohumoral response to exercise in patients with congestive heart failure treated with captopril. Br Heart J 1985; 53: 431 – 5.
4. Cleland J, Dargie H, Ball S, Gillen G, Hodsman GP, Morton JJ et al. Effects of enalapril in heart failure: a double-blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones and metabolic state. Br Heart J 1985; 54: 305 – 12.
5. Cohn J, Johnson M, Zeiscke S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 303 – 10.
6. Drexler H, Banhardt U, Meinertz T, Wollschlager H, Lehmann M, Just H. Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. Circulation 1989; 79: 491 – 502.
7. 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.
8. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 1429 – 35.
9. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685 – 91.
10. Bonarjee VVS, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DWT, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. Am J Cardiol 1993; 72: 1004 – 9.
11. Pfeffer M, Braunwald E, Moy LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE et al on behalf the SAVE investigators. 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 – 77.
12. Skidgel RA, Erdos EG. The broad substrate specificity of human angiotensin I converting enzyme. Clin Exp Hyper 1987; 9: 243 – 59.
13. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective afferent arteriolar dilatation during angiotensin I converting enzyme inhibition. Kidney Int 1993; 44: 545 – 50.
14. Urata H, Hoffmann S, Ganten D. Tissue angiotensin II system in the human heart. Eur Heart J 1994; 15 (suppl D): 78.
15. Sawa H, Tojkuchi F, Mochizuki N, Endo Y, Furuta Y, Shinohara T et al. Expression of the angiotensinogen gene and localization of its protein in the human heart. Circulation 1992; 86: 136 – 46.
16. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Hsain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. Circ Res 1990; 66: 883 – 90.
17. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for de novo angiotensin II generation. Circulation 1996; 96: 4065 – 82.
18. Van Kats JP, Danser J, Van Meegen JR, Sassen LMA, Verdouw PD, Schalekamp MADH. Angiotensin production by the heart. A quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. Circulation 1998; 98: 73 – 81.
19. Rahleb NE, Rouissi N, Nantel F, D'Orleans-Juste P, Regoli D. DUP 753 is a specific antagonist for the angiotensin II receptor. Hypertension 1991; 17: 480 – 4.
20. Asano K, Dutcher DL, Port JD, Minobe WA, Tremmel KD, Roden RL et al. Selective down regulation of the angiotensin AT1-receptor subtype in failing human ventricular myocardium. Circulation 1997; 95: 1193 – 200.
21. Tsutsumi Y, Matsubara H, Ohkubo N, Mori Y, Nozawa Y, Murasawa S et al. Angiotensin II type 2 receptor is upregulated in human heart with interstitial fibrosis, and cardiac fibroblasts are the major cell type for its expression. Circ Res 1997; 81: 1035 – 46.
22. Bartunek J, Weinberg EO, Tajima M, Rohrbach S, Lorell BH. Angiotensin II type 2 receptor blockade amplifies the signals of cardiac growth response to angiotensin II in hypertrophied hearts. Circulation 1999; 99: 22 – 5.
23. Belcher G, Hubner R, George M, Elmfeldt D, Lunde H. Candesartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension. J Hum Hypertens 1997; 11 (suppl 2): 85 – 9.
24. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. Am J Cardiol 1995; 75: 793 – 5.
25. Benz J, Oshrain C, Henry D, Avery C, Chiang YT, Gatlin M. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. J Clin Pharmacol 1997; 37: 101 – 5.
26. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, LeJemtel T et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. Circulation 1993; 88: 1602 – 9.
27. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K et al. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. Circulation 1995; 91: 691 – 7.

28. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R, Haunse S, Remes J, Hall C et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 23: 438 – 44.
29. Klinger G, Jaramillo N, Ikram H, Higginbotham R, Lang D, Kraus L et al. Effects of losartan on exercise capacity, morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (suppl A): 205.
30. Pitt B, Segal R, Martinez F, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747 – 52.
31. Hamroff G, Blaufarb I, Mancini D, Katz SD, Bijou R, Jondeau G et al. Angiotensin II-receptor blockade further reduces afterload safely in patients maximally treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors for heart failure. *J Card Pharmacol* 1997; 30: 533 – 6.
32. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, Blaufarb I, Bijou R, Patel R et al. Addition of angiotensin receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 990 – 2.
33. Yusuf S, Maggioni AP, Held P, Rouleau JL. Effects of candesartan, enalapril or their combination on exercise capacity, ventricular function, clinical deterioration and quality of life in heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Ventricular Dysfunction (RESOLVD). *Circulation* 1997; 96 (suppl I): 452.
34. Riegger GAJ, Bouzo H, Petr P, Munz J, Spacek R, Pethig H et al. Improvement in exercise tolerance and symptom burden in congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. *Circulation* 1999; 100: 2224 – 30.
35. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the losartan heart failure survival study – ELITE II. *J Card Fail* 1999; 5: 146 – 54.
36. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A. Rationale and design of the valsartan heart failure trial: multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in congestive heart failure. *J Card Fail* 1999; 5: 155 – 60.
37. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J Cardiol* 1999; 83: 477 – 81.

Publisert: 20. mars 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 21. juni 2026.