

Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu Olan Olgularda, Enalapril + Losartan Tedavisinin Kardiyopulmoner Egzersiz Testiyle Değerlendirilmesi

Dr. Tamer AKBULUT, Dr. Şennur Ünal DAYI, Dr. Haldun AKGÖZ, Dr. Ömer DAĞ,
Dr. Seden Erten ÇELİK, Dr. İbrahim SARI, Doç. Dr. Gülşah TAYYARECİ, Dr. Tezer ULUSOY
Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan olgularda enalapril + losartan tedavisinin sonuçlarını kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ile değerlendirmeyi amaçladık.

Materyel-metod: Çalışmaya sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan (ejeksiyon fraksiyonu \leq %40) hastalar dahil edildi. Çalışma grubunu 18'i erkek, 2'si kadın 20 olgu, kontrol grubunu ise 8'i erkek, 2'si kadın 10 olgu oluşturdu. Çalışma grubunun yaş ortalaması 62,4 \pm 6,5 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 59,3 \pm 11,9 yıl idi. Çalışma grubunda ki tüm olgulara, 20 mg/gün enalapril tedavisi altındayken 50 mgr/gün losartan ilave edildi. Olgulara losartan ilavesinden önce ve 6-8 hafta sonra; kontrol grubundaki hastalara da tedavi değiştirilmeden 6-8 hafta arayla "breath by breath" KPET uygulandı.

Bulgular: Çalışma grubunda tedaviden önce 361 \pm 192 sn olan yürüyüş zamanı, tedavi sonrası 454 \pm 205 saniyeye çıktı ($p=0,001$); pik VO_2 değerinde ve anaerobik eşikteki VO_2 değerinde 1209 \pm 366 ml/dk'dan, 1284 \pm 398 ml/dk'ya ve 788 \pm 187 ml/dk'dan, 855 \pm 217 ml/dk'ya artış oldu ($p=0,01$); pik kalp hızı (HR) 141 \pm 28/dk; 143 \pm 22/dk ($p=0,35$), pik VO_2 /HR 9,02 \pm 3,1 ml/dk; 9,31 \pm 3,04 ml/dk ($p=0,4$) bulundu. Kontrol grubunda ise yürüme zamanı 556 \pm 250 ve 528 \pm 251 saniye ($p=0,8$); pik VO_2 1502 \pm 537 ml/dk; 1450 \pm 501 ml/dk ve anaerobik eşikteki VO_2 1005 \pm 338 ml/dk; 975 \pm 319 ml/dk idi ($p=0,2$; $p=0,7$). Her iki test için karşılaştırılabilir en yüksek efor seviyesindeki VE/VO_2 değerinde çalışma grubunda tedaviyle 35,11 \pm 6,29'dan, 32,44 \pm 5,6'ya ($p=0,07$), VE değerinde de 37,52 \pm 10,86 l'den, 33,99 \pm 10,14 l'ye ($p=0,02$), dakika kalp hızında da 140 \pm 27/dk'dan, 132 \pm 21/dk'ya ($p=0,02$) düşüş görüldü. Kontrol grubunda bu değerlerde anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: Bulgularımız sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda standart tedaviye losartan ilavesinin efor kapasitesini arttırdığını, aynı efor seviyesinde daha ekonomik ventilasyon ve kalp hızı gerekliliğine neden olduğunu göstermektedir. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 36-40

Anahtar kelimeler: Enalapril, losartan, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, egzersiz testi.

Alındığı tarih: 8 Haziran, revizyon 20 Kasım 2001
Yazışma adresi: Dr. Tamer Akbulut, Tekel cad. Bayındır sok.
Feriha Özyuva sit. 1/A-37, Kartal - İstanbul
Tlf.: (0216) 387 2412

Günümüzde kalp yetersizliği, önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen, bu klinik tabloya giren hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl içinde kaybedilmektedir (1). Son 15 yıl içinde, sol kalp yetersizliği bulguları olan hastalarda angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımının, semptomların geriletilmesinde ve prognozun olumlu yönde etkilenmesindeki rolü çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (2-6). Ancak ACE inhibitörlerinin angiotensin I'den angiotensin II'ye dönüşümünü %100 engellemeyeceği, angiotensin I'den angiotensin II'ye dönüşte nonenzimatik yolların bulunduğu ve özellikle dokularda angiotensin II üretiminin devam ederek olumsuz etkilerini sürdürdüğü de bilinmektedir (7-10). Bu olumsuz etkileri azaltması umuduyla angiotensin II reseptör blokerlerinin tedavide kullanımları düşünülmektedir. Losartan, angiotensin II reseptörlerinden, vazokonstriktör, sodyum, su tutucu ve hipertrofi uyarıcı rolü olan angiotensin II (1) AT1 alt grup reseptör blokeridir ve hipertansiyon tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (10,11). Kalp yetersizliği kullanımıyla ilgili çalışmalar da etkinlik ve güvenilirliklerinin ACE inhibitörlerine benzer olduğunu göstermektedir (10,12). Biz de çalışmamızda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan, 20 mgr/gün enalapril kullanan hastalara 50 mgr/gün losartan ilavesinin klinik bulgulara etkisini araştırmayı amaçladık. Bu nedenle de, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda fonksiyonel kapasite tayininde kabul edilmiş bir metod olan kardiyopulmoner egzersiz testini (KPET) kullandık.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya sol kalp yetersizliği bulguları olan veya daha önce sol kalp yetmezliği bulguları göstermiş olup, halen diğer tedavileriyle birlikte 20 mgr/gün enalapril kullanan, klinik olarak stabil kabul edilerek takip edilen, çalışmadan en fazla iki hafta önce yapılan ekokardiyografik incelemede ejeksiyon fraksiyonu (EF) \leq %40 bulunan, sistolik arte-

riyel kan basınçları 100mmHg veya daha fazla olarak ölçülen, ortostatik hipotansiyon bulguları göstermeyen, kalp kapak hastalığı olmayan, efor yapmasına engel olacak kronik obstruktif akciğer hastalığı, vasküler, ortopedik veya nörolojik hastalık bulguları saptanmayan, serum kreatinin değeri 2 mgr/dl den, serum potasyum değeri de 5 mEq/l'ten düşük olan 22 hasta alındı. Tedaviye losartan ilavesinden sonra semptomatik hipotansiyon belirtileri gösteren iki hasta çalışmadan çıkarıldı, söz konusu hastalarda ilacın kesilmesinden sonra bulgular geriledi. Çalışma grubuna 18'i erkek, 2'si bayan toplam 20 hasta (EF=%30,9±6,72) dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 62,4±6,5 yıl idi. Etyolojilerine göre de 11'i iskemik dilate kardiyomyopati, 9'u da iskemik olmayan dilate kardiyomyopati hastalarıdır. Hastalar enalapril dışında, 15'i digoxin, 16'sı diüretik, 15'i nitrat, 17'si asetilsalisilik asit, 2'si betabloker, 2'si de warfarin kullanmaktaydı. Hastaların 18'i sinüs ritiminde, 2'si de atrial fibrilasyon ritimindeydi. 3 hastada diabetes mellitus mevcuttu. Newyork Heart Association (NYHA) sınıflamasına göre hastaların dağılımı şu şekildeydi: NYHA I bir olan 1 hasta, NYHA II olan 10 hasta, NYHA III olan 9 hasta. Ayrıca EF≤%40 olan 8'i erkek, 2'si kadın toplam 10 olgu kontrol grubuna (EF=%32,1±5,46) dahil edildi; kontrol grubunun yaş ortalaması 59,3±11,9 yıl, 5'i iskemik dilate kardiyomyopati, 5'i de iskemik olmayan dilate kardiyomyopati hastalar olup, 9'u ACE inhibitörü veya AT(1) reseptör blokeri, 7'si digoxin, 7'si diüretik, 5'i nitrat, 7'si asetilsalisilik asit, 1'i betabloker, 3'ü de warfarin kullanmaktaydı. Kontrol grubundaki 7 hasta sinüs ritimindeyken, 3 hastanın ritmi atrial fibrilasyonduydu, 2 hastada diabetes mellitus mevcuttu. NYHA sınıflamasına göre kontrol grubundaki hastaların dağılımı: NYHA I olan 2 hasta; NYHA II olan 4 hasta, NYHA III olan 4 hasta şeklindeydi. Çalışma grubundaki olguların tedavilerine ilk hafta 25 mgr/gün, ikinci haftadan itibaren de 50 mgr/gün losartan ilave edildi. Hastalara losartan ilavesinden önce ve 6-8 hafta sonra kardiyopulmoner egzersiz testi uygulandı, ayrıca biyokimyasal ve hematolojik parametreleri takip edildi. Kardiyopulmoner egzersiz testi, Quinton 5000 treadmill egzersiz cihazı ve Cortex Metalyzer 3B cihazıyla "breath by breath", O₂ kullanımı (VO₂) ve CO₂ üretimi (VCO₂) ölçülerek uygulandı. Her test öncesi volüm ve gaz kalibrasyonları yapıldı. Kardiyopulmoner egzersiz testi sonucu, yürüyüş zamanı, pik VO₂ (test esnasında ölçülen en yüksek oksijen tüketim değeri), V-slope metoduyla anaerobik eşikteki VO₂, dakika ventilasyon hacmi (VE) ve VE/VO₂ değerleri saptandı⁽¹⁹⁾. Egzersiz protokolü olarak Wasserman'ın önerdiği şekilde bir dakika step (2,7 km/saat hızda dakikada 2 derece eğim artışı) metodu seçildi⁽¹³⁾. Bu tür protokolde özellikle anaerobik eşik değerlerinin daha sağlıklı olarak değerlendirildiği bildirilmiştir⁽¹³⁾. Egzersiz testi tüm hastalarda, nefes darlığı, göğüs sıkıntısı ve yorgunluk nedeniyle sonlandırıldı. İstatistiksel değerlendirmede Wilcoxon testi kullanıldı. Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde belirtildi. p<0,05 değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunda tedaviden önce 361±192 sn olan yürüyüş zamanı, tedavi sonrası 454±205 saniyeye çıktı (p=0,001). Kontrol grubundaysa iki ayrı ölçümdeki değerler 556±250 ve 528±251 saniye (p=0,8)

olarak bulundu. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi 125±15 mmHg olan sistolik kan basıncı değerleri tedavi sonrası 120±16mmHg, diastolik kan basınçları da 73±5 mmHg ve 71±8 mmHg olarak ölçüldü (p=0,1 ve p=0,6). Kontrol grubundaki hastaların çalışmanın başında ve sonundaki sistolik kan basınçları 124±14 mmHg, 123±13 mmHg, diastolik kan basınçlarıysa 71±7 mmHg, 71±8 mmHg olarak tespit edildi (p=0,2 ve p=0,9). Çalışma grubunda ölçülen pik VO₂ değerinde ve anaerobik eşikteki (AE) VO₂ değerinde 1209±366 ml/dk'dan, 1284±398 ml/dk'ya ve 788±187 ml/dk'dan, 855±217 ml/dk'ya artış oldu (her iki değer için p=0,01). Bu şekilde pik VO₂/kg değeri de 16,14±5,02 ml/dk/kg'dan, 17,09±5,34 ml/dk/kg'a yükseldi (p=0,01). Aynı değerlerin kontrol grubundaki karşılıkları şu şekildeydi; pik VO₂ için: 1502±537 ml/dk; 1450±501 ml/dk ve anaerobik eşikteki VO₂ için: 1005±338 ml/dk; 975±319 ml/dk (sırasıyla p=0,2 ve p=0,7). Çalışma grubunda daha önce fonksiyonel kapasiteleri NYHA III olan 4 hasta, tedavi sonrası NYHA II'ye ve NYHA II olan bir hasta da NYHA I'e yükseldi. Çalışma grubundaki diğer hastalar ve kontrol grubundaki hastaların fonksiyonel kapasitelerinde çalışma sonunda fark görülmedi. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası egzersiz testindeki pik kalp hızı 141±28/dk; 143±22/dk (p=0,35), pik VO₂/HR 9,02±3,1 ml/dk; 9,31±3,04 ml/dk (p=0,4) bulundu. Kontrol grubunda da her iki ölçümde anlamlı fark bulunmadı. Her iki test için karşılaştırılabilir en yüksek efor seviyesindeki VE/VO₂ değerinde çalışma grubunda tedaviyle 35,11±6,29'dan, 32,44±5,6'ya (p=0,007), VE değerinde de 37,52±10,86 lt'den, 33,99±10,14 lt'ye (p=0,02), kalp hızında da 140±27/dk'dan, 132±21/dk'ya (p=0,02) düşüş görüldü (Tablo 1). Bu değerler arasında kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2). Çalışma grubumuzda losartan ilavesinden sonra diyabetik nefropati bulguları olan bir hastada serum potasyum değeri 6,1 mEq/l'te düzeyine çıkmış ve çalışma sonunda losartan kesilmiştir. Bunun dışında anlamlı biyokimyasal ve hematolojik değişim gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımı prognozu olumlu yönde etkilemektedir⁽²⁻⁶⁾. Ancak ACE inhibisyonunun, özel-

Tablo 1. Çalışma grubundaki 20 hastanın tedavi öncesi ve sonrası kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçları

Çalışma grubu n=20	Pik VO ₂ ml/dk	Pik VO ₂ /kg ml/dk/kg	AE VO ₂ MI/dk	Efor Süresi sn	Pik HR/dk	E D VE/VO ₂	ED VE lt/dk	ED HR/dk	Pik VO ₂ /HR	ED VO ₂ /HR
Tedavi öncesi	1209±366.41	16.14±5.02	788.5±187.03	361±192	141±28	35.11±6.29	37.52±10.86	140±27	9.02±3.15	7.98±2.67
Tedavi sonrası	1284±398.99	17.09±5.34	855.5±217.38	454±205	143±22	32.44±5.63	33.99±10.14	132±21	9.31±3.04	8.11±2.43
p değeri	p=0.01	p=0.01	p=0.002	p=0.001	p=0.35	p=0.007	p=0.02	p=0.02	p=0.43	p=0.62

(ED: Eş değer; kıyaslanabilir en yüksek efor seviyesindeki değerler. Diğer kısaltmalar için metne bakınız.)

Tablo 2. Kontrol grubundaki hastaların 6-8 hafta ara ile uygulanan kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçları

Çalışma grubu n=10	Pik VO ₂ ml/dk	Pik VO ₂ /kg ml/dk/kg	AE VO ₂ MI/dk	Efor Süresi sn	Pik HR/dk	E D VE/VO ₂	ED VE lt/dk	ED HR/dk	Pik VO ₂ /HR	ED VO ₂ /HR
Tedavi öncesi	1502±537.54	18.60±4.90	1005±338.50	556±250	154±23	33.37±7.51	44.04±14.84	151±24	9.66±2.55	8.87±2.30
Tedavi sonrası	1450±501.19	17.97±4.65	975±319.55	528±251	155±24	33.11±6.82	43.34±13.06	150±22	9.58±2.36	8.94±2.70
p değeri	p=0.24	p=0.28	p=0.72	p=0.87	p=0.95	p=0.47	p=0.95	p=0.72	p=0.95	p=0.38

(ED: Eş değer; kıyaslanabilir en yüksek efor seviyesindeki değerler. Diğer kısaltmalar için metne bakınız.)

likle dokularda angiotensin II üretimini tam olarak bloke edemediği de bilinen bir gerçektir (7-9). Bu nedenle üretimi tamamen durdurulamayan angiotensin II nin, vazokonstriktör, renal Na ve su tutucu etkileri ve hipertrofi stimulan etkilerinin azaltılması amacıyla başka tedavilere ihtiyaç duyulmuştur. Angiotensin II reseptör blokerleri bu yönde umut vadeden bir tedavi seçeneğidir. Angiotensin II reseptörleri halen bilinen 4 alt gruba ayrılırlar. Hipertansiyon ve kalp yetersizliği patogeneğinde esas olarak olumsuz hemodinamik etkilerden sorumlu olan angiotensin II (1) AT1 reseptörünü bloke eden losartan, valsartan, candesartan, telmisartan hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlamıştır (10-12). İlk olarak ELITE 1 çalışması, losartanla, kaptoprilin 65 yaş üstü kalp yetersizlikli olgularda, karşılaştırılmasında, losartanı hem risk azalması yönünden hem de tolerabilite yönünden üstün bulmuştur (14). Buna karşın candesartan, enalapril ve bunların kombinasyonlarının kalp yetersizlikli olgularda karşılaştırıldığı randomize çalışmada, mortalite azalması yönünden birbirlerine karşı üstünlük gösterilememiştir (15). Çeşitli küçük çalışmalarda ACE inhibitörü kullanan kalp yetersizlikli olgularda tedaviye, AT1 reseptör blokerlerinin ilave edilmesinin, hemodinamik faydalarına işaret edilmiştir (16-18). En son olarak valsartanın sol kalp yetmezliği olan olgularda, ACE inhibitörü kullanan hastalara ilave edilmesinin, ek prognostik fayda sağ-

ladığı da gösterilmiştir (19). Halen devam etmekte olan çok merkezli randomize bir çalışma da, candesartan tedavisinin kalp yetersizlikli olgularda tek başına ve ACE inhibitörleriyle birlikte kullanımının etkilerini araştırmaktadır (20). Biz de çalışmamızda kalp yetersizlikli ve optimal 20 mgr/gün enalapril kullanan hastalara 50 mgr/gün losartan ilavesinin, 6-8 hafta sonra klinik semptomlara etkisini araştırmak amacıyla kardiyopulmoner egzersiz testi uyguladık. Günlük aktivitelerin yerine getirilebilmesi için, kalp, akciğer ve dolaşımın uyumlu biçimde çalışarak, kasların oksijen (O₂) ihtiyaçlarını karşılamaları gerekir. Bu nedenle kardiyopulmoner egzersiz testiyle O₂ tüketiminin ve diğer parametrelerin ölçülmesi, kalp yetersizliği başta olmak üzere birçok klinik durumda tanıs ve prognostik değer taşımaktadır (21). Çalışmamız az sayıda hasta grubunu içermesine rağmen, 6-8 haftalık losartan tedavisiyle yürüyüş zamanında anlamlı uzama, test sırasında ölçülen en yüksek VO₂ ve anaerobik eşikdeki VO₂ değerlerinde anlamlı artış ve kıyaslanabilir en yüksek efor seviyesindeki VE/VO₂, dakika kalp hızı ve ventilasyon hacmi (VE) değerlerinde anlamlı azalma tespit ettik. Bu bulgular standart tedaviye losartan ilavesinin efor kapasitesini arttırdığını, aynı efor seviyesinde daha ekonomik ventilasyon ve kalp hızı gerekliliğine neden olduğunu göstermektedir. Alveoler ölü boşluk ventilasyonu/alveoler akım ölçümünün ancak intra-

arteriyel kan gazı tayinleriyle mümkün olabileceğinden, noninvazif olarak değerlendirilebilen VE/VO₂ tayininin faydalı olacağı bildirilmiştir (13). Çalışmamızda da kıyaslanabilir en yüksek efor seviyesindeki VE/VO₂ düzeylerinde anlamlı düşüş elde edilmesi, losartan kullanımı sonrası alveoler ölü boşluk ventilasyonu/alveoler akım oranında azalma olduğunu, dolayısıyla pulmoner konjesyonda azalma ve/veya alveoler akımda artmayı düşündürmektedir. Kalp debisi (CO) Fick prensibine göre, oksijen tüketimi/arteriyovenöz oksijen farkı oranı (CO=VO₂/A-V O₂) ve aynı zamanda, CO=atım hacmi x kalp hızı (HR) olduğuna göre; atım hacmi x A-V O₂=VO₂/HR sonucu çıkar (13). Buna göre atım hacmiyle doğru orantılı olan VO₂/HR değerinde çalışmamızda anlamlı bir artış görülmemesi, hasta sayısı azlığından olabileceği gibi, losartan ilavesinin faydalı hemodinamik etkilerinin, atım hacmini arttırmadan, sol ventrikül diyastol sonu basıncını, dolayısıyla pulmoner konjesyonu azaltmasıyla ilişkili olabilir. Çalışma grubunda tedaviyle elde ettiğimiz olumlu sonuçların, kontrol grubundaki hastalarda görülmemiş olması, sonuçların rastlantısal veya egzersizdeki öğrenme ile ilgili olma ihtimalini en aza indirmektedir. Çalışma grubundaki hastalar genellikle enalapril ve losartanın birlikte kullanılmasını iyi tolere ettiler, sadece 2 hastada hipotansif semptomlar nedeniyle, 1 hastada da tedavi sonrası hiperpotassemi nedeniyle, losartan tedavisi durduruldu. Çalışmamız ACE inhibitörleri ve AT (1) reseptör blokerlerinin birlikte kullanımının olumlu klinik sonuçlar doğuracağını göstermekte, bu yöndeki daha önceki çalışmaları desteklemektedir (16-18). Ancak uzun süreli kullanımlardaki sonuçlara ilişkin veriler elde edilmesi ve daha çok sayıda hasta içeren randomize çalışmaların sonuçlarının dikkate alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Belanger AJ: Epidemiology of heart failure Am Heart J 1991; 121: 951-54
2. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. New Engl J Med 1987; 316:1429-35
3. The SOLVD Investigators: Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. New Engl J Med 1991; 325: 293-302
4. Pfeffer MA, Braunwald E, Myoe LA, Basta L, et al: The effect of captopril on mortality and morbidity in pati-

ents with left ventricular dysfunction following myocardial infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Trial. New Engl J Med 1992; 327: 669-77

5. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-8
6. Massie BM, Armstrong PW, Cleland J, Horowitz JD, et. al: Toleration of high doses of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. The assesment of treatment with lisinopril and Survival. Arch Intern Med 2001; 22: 165-71
7. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, et al: Angiotensin II forming pathways in normal and failing human hearts. Circ Res 1990; 66: 883-90
8. Balcells E, Meng QC, Johnson WH, Oparil S, et al: Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations. Am J Physiol 1997; 273: 769-74
9. Jorde UP, Ennezat PV, Lisker J, Suryadevara V, et al: 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; 101:844-6
10. Gottlieb SS, Dieckstein K, Fleck E, Kostis J, et al: Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. Circulation 1993; 88: 1602-9
11. Birkenhager BH, de Leeuw PW: Non peptide angiotensin type 1 receptor antagonists in the treatment of hypertension. J Hypertens 1999; 17:873-81
12. Crozier I, Ikram H, Awa N, Cleland J, et al: Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. Circulation 1995; 91:691-7
13. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ and Casaburi R: Principles of exercise testing and interpretation. Lea & Febiger 1994; 53-111
14. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, et al: Randomized 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
15. The RESOLVD Pilot Study Investigators: Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure. Circulation 1999; 100:1056-64
16. Tonkon M, Awan N, Niazi I, Hanley P, et al: Irbesartan combined with conventional therapy, including angiotensin converting enzyme inhibitors, in heart failure. J Am Coll Cardiol 1998; 188A:841
17. Tocchi M, Rosanio S, Anzuini A, Sposi A, et al: Angiotensin II receptor blockade combined to ACE-inhibition improves left ventricular dilation and exercise ejection fraction in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1998; 188A:842

18. Hamroff G, Blaufarb I, Mancini D, Katz S, et al: Clinical benefits of long-term angiotensin II receptor blockade in patients with severe symptoms of congestive heart failure despite full angiotensin converting enzyme inhibition. *J Am Coll Cardiol* 1998; 188A:843

19. Cohn JN, Tognoni G for the Val-HeFT Investigators: Effect of the angiotensin receptor blocker Valsartan on morbidity and mortality in heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2000;102: 2672 B

20. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held I, et al: Candesartan in heart failure- assesment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. Charm-Programme Investigators. *J Card Fail* 1999; 5: 276-82

21. Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, Chaitman BR, et al: Assesment of functional capacity in clinical and research applications. An advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:1591-7