

고혈압환자에서 Enalapril의 강압효과

경북대학교 의과대학 내과학교실

곽충환 · 정진홍 · 이형우 · 채성철 · 전재은 · 박의현

= Abstract =

Clinical Observation on Antihypertensive Effects of Enalapril

Choong Hwan Kwak, M.D., Jin Hong Chung, M.D., Hyoung Woo Lee, M.D.,
Shung Chull Chae, M.D., Jae Eun Jun, M.D. and Wee Hyun Park, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University

To observe the antihypertensive effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril, a daily average dosage of 20mg was administered to 38 patients with essential hypertension for 4 weeks. Changes in blood pressure and heart rate, and the frequencies of adverse reactions during the drug administration were constantly observed.

At the end of the 4th week of administration the mean diastolic blood pressure decreased from 104 ± 11.3 to 91 ± 7.9 mmHg ($P < 0.001$), and the mean systolic blood pressure from 165 ± 16.8 to 142 ± 10.6 mmHg ($P < 0.001$). An effective antihypertensive action of enalapril was observed in 31 out of 38 cases (82%), and normalization of diastolic blood pressure below 85 mmHg was shown in 27 cases (71%). The most remarkable antihypertensive effects were shown at the end of first week, and the effect increased progressively until the end of 4th week of therapy. There were no significant changes in heart rate during the observation period. Adverse reactions occurred in only 7 cases (18%). These reactions included headache, dizziness, fatigue, skin rash and facial flushing in the order of frequency. Almost all of these reactions were mild and transient, disappearing spontaneously without discontinuation of the medication.

In conclusion, enalapril seems to be a safe and effective primary antihypertensive drug for the treatment of essential hypertension.

KEY WORDS : Hypertension · Enalapril.

서 론

Enalapril의 강압효과는 angiotensin 전환효소 (ACE, angiotensin converting enzyme)의 억제 및

그로 인한 angiotensin II 감소의 결과로 직접적 혹은 간접적인 말초혈관확장에 의한 혈관저항의 감소에 기인하며¹⁻³⁾, 또한 다른 혈관확장제와는 달리 심박수, 심박출량 및 혈장 catecholamine 농도에는 크게 영향을 미치지 않으며^{2,4-6)} 신혈류량도 증가시킨다고

보고되고 있다⁶⁻⁸⁾.

Enalapril은 angiotensin전환효소억제제인 enalaprilat로 대사되는 prodrug으로 경구투여시 흡수가 음식물의 영향을 거의 받지 않으며⁹⁾ 그 작용시간이 길고, 장기복용해도 내성이 생기지 않으며^{1,10-11)} 혈청지질대사에도 거의 영향을 미치지 않고¹²⁻¹⁴⁾, 부작용도 비교적 적은 것으로 알려지고 있다^{1,10-11)}.

저자들은 본태성고혈압환자를 대상으로 enalapril을 단독으로 경구투여한 후 그 강압효과와 부작용을 관찰하여 그 성적을 보고하는 바이다.

대상 및 방법

본태성고혈압환자 가운데 간장 및 신장기능검사에 이상이 없고 과거에 고혈압제제를 투여받은 적이 없는 38예(남자 23예, 여자 15예)를 관찰대상으로 하였으며, 이들의 평균연령은 54 ± 9.8 세였다(표 1). 본 연구에서는 고혈압의 합병증이 있는 예들 즉 심부전증, 신부전증, 뇌졸중증 및 심근경색증이 현재 또는 과거에 있었던 예들은 제외시켰다. 그리고 본 연구에서는 enalapril단독요법을 시행하였으며, 이노제 베타차단제, 또는 칼슘차단제를 병용한 환자는 관찰대상에서 제외시켰다. 고혈압의 중한정도는 확장기혈압을 기준으로 하여 경증은 $90 \sim 104$ mmHg,

중등도는 $105 \sim 114$ mmHg, 중증은 115 mmHg이상으로 나누었을 때, 경증고혈압은 25예, 중등도는 8예, 중증고혈압은 5예였다. 치료전혈압은 모든 환자를 최소한 1주간격으로 2회 내원하여 측정한 것의 평균치이며, 혈압은 좌위에서 적어도 10분이상 안정시킨다음에 측정하였고, 또한 확장기 혈압은 Korotkoff의 제 5기의 것으로 하였다. Enalapril의 구조식은 그림 1과 같으며, enalapril의 투여량은 처음에 1일 $10 \sim 20$ mg을 단독투여하고 1주간격으로 강압효과로 10 mg씩 증량하여 4주간 투여하였다. 강압효과의 유효판정은 편의상 enalapril투여 4주후에 확장기혈압이 85 mmHg이하로 하강하거나, 치료전의 그것보다 10 mmHg이상 하강하였을 때를 유효, 그러하지 않은 경우를 무효로 하였다.

성적

전체 38예에서 enalapril을 투여하기전과 투여후

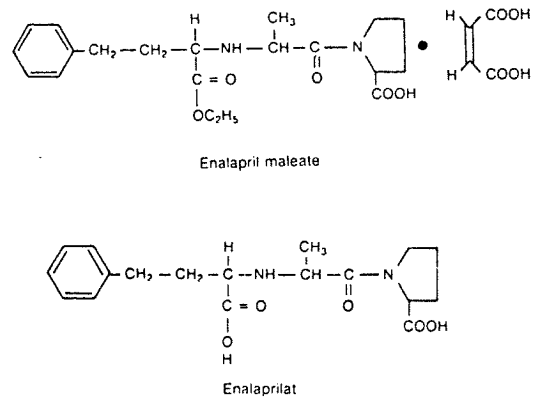


Fig. 1. Structural formulae of enalapril maleate and enalaprilat.

Table 1. Subjects studied

Sex	No	Age(years)
Male	23	53 ± 11.2
Female	15	56 ± 6.9
Total	38	54 ± 9.8

Ages are mean \pm SD.

Table 2. Changes in blood pressure and heart rate before and after enalapril administration in patients with hypertension(n=38)

	Before	After		
		1st week	2nd week	3rd week
SBP(mmHg)	165 ± 16.8	$147 \pm 15.4^*$	$144 \pm 16.0^*$	$142 \pm 16.6^*$
DBP(mmHg)	104 ± 11.3	$95 \pm 11.1^*$	$93 \pm 9.4^*$	$91 \pm 7.9^*$
HR (/min)	75 ± 10.8	75 ± 12.1	79 ± 10.1	$79 \pm 10.$

Figures are mean \pm SE. * : $P < 0.001$

SBP : Systolic Blood Pressure, DBP : Diastolic Blood Pressure, HR : Heart, Rates.

1주, 2주 그리고 4주까지 관찰한 혈압 및 심박수의 변화는 표 2, 그림 2 및 3과 같다. 좌위에서의 수축기 및 확장기혈압을 보면 투여전에 평균 165/104 mmHg였던 것이 투약 1주후에는 147/95mmHg로서 평균 수축기혈압 18mmHg, 확장기 혈압은 9mmHg로 하강하였고, 4주후에는 142/91mmHg로서 평균 수축기혈압은 23mmHg, 확장기혈압은 13mmHg로 하강하였다. Enalapril투여후 1주부터 혈압이 하강하기 시작하여 4주후까지도 조금씩 하강하는 경향이 있었으며, 확장기혈압보다는 수축기혈압이 더 하강하는 경향이 있었다.

그리고 고혈압의 중한 정도에 따른 enalapril투여 4주후의 강압효과 및 그 당시의 enalapril투여량은 표 3 및 표 4와 같다. 즉 경증고혈압 25예 가운데 19예에서는 1일 평균용량 18mg으로써 유효하였고, 중등도고혈압 8예 가운데 7예에서는 1일 평균 용량 21

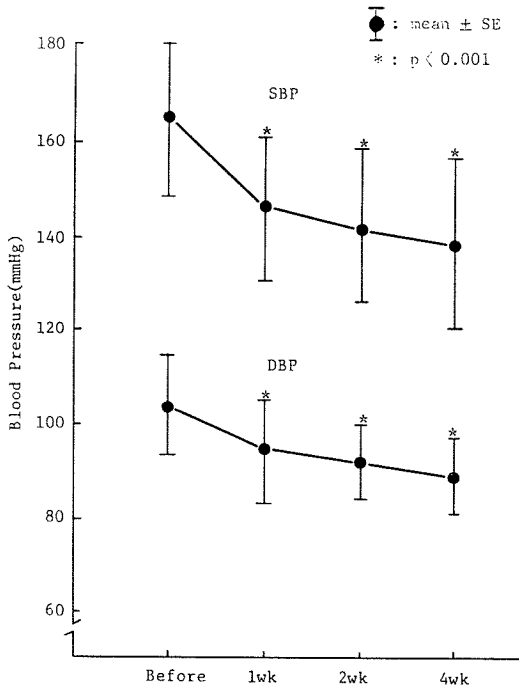


Fig. 2. Changes in blood pressure before and after enalapril administration in patients with hypertension (n=38).

Abbreviations are as in Table 2.

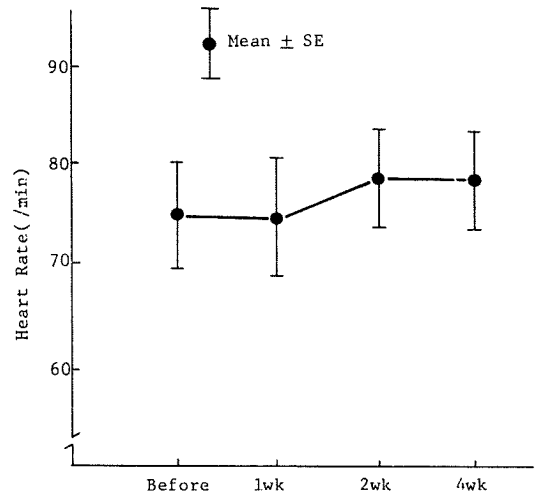


Fig. 3. Changes in heart rate before and after enalapril administration in patients with hypertension (n=38).

Table 3. Effectiveness of enalapril at the end of the 4th week in patients with hypertension

			Effectiveness	
			Effective(%)	Not effective(%)
Mild	(n=25)	19(76)	6(24)	
Moderate	(n= 8)	7(88)	1(12)	
Severe	(n= 5)	5(100)	0(0)	
Total	(n=38)	31(82)	7(18)	

Table 4. Dosages of enalapril at the end of the 4th week in patients with hypertension

			Mean dosages(mg/day)	
			Effective	Not effective
Mild	(n=25)	18(10-40)	15(10-20)	
Moderate	(n= 8)	21(10-40)	20(20)	
Severe	(n= 5)	26(20-40)	—	
Total	(n=38)	19(10-40)	16(10-20)	

Figures in parentheses are ranges.

mg으로써 유효하였고, 그리고 중증고혈압 5예에서는 1일 평균용량 26mg으로 전례에서 유효하였으며, 전체 38예에서는 유효한예의 평균투여량은 19mg이었다. 그러나 중증의 고혈압 5예 가운데 2예에서는 확

Table 5. Adverse reactions of enalapril

Adverse reactions	No (%)
Headache	3 (7.3)
Dizziness	1 (2.6)
Fatigue	1 (2.6)
Facial flushing	1 (2.6)
Skin rash	1 (2.6)

장기혈압이 완전히 정상화되지는 않았다. 그리고 38예 가운데 31예(82%)에서 확장기혈압이 10mmHg이상 하강하였고, 27예(71%)에서는 확장기혈압이 정상화되었다. 한편 심박수는 enalapril투여전에는 분당 75 ± 10.8 회였으며, 4주후에는 분당 79 ± 10.0 회로 약간 증가하는 경향은 있었으나 유의하지는 않았다(표 2, 그림 3).

Enalapril의 투여중에 나타난 부작용은 표 5와 같이, 38예 가운데 7예(18%)에서 볼 수 있었는데, 두통(7.8%), 어지러움(2.6%), 피로(2.6%) 및 피부발진(2.6%) 등이 있었으나 경미하고 일시적이었기 때문에 투약을 계속할 수 있었고, 안전홍조를 나타낸 1예는 일시적으로 투약을 중지하였으나 계속투여하는 동안에 저절로 소실되었다.

고 찰

1974년 angiotensin전환효소억제제가 항고혈압제로 이용될 수 있다는 것이 밝혀진 이래로, 1977년 Cushman등¹⁵⁾에 의해 경구투여가 가능한 angiotensin전환효소억제제인 captopril이 개발되었고, 또한 1980년 Patchett등¹⁶⁾에 의해 구조적으로는 captopril과 유사하나 sulfhydryl group이 없는 enalapril이 개발되었으며 그 구조식은 그림 1과 같다. Enalapril은 장에서 음식물의 영향을 거의 받지않은채 흡수된후 간에서 脱ester化되어 angiotensin전환효소억제제인 enalaprilat로 대사되는 prodrug으로⁹⁾ 이는 renin-angiotensin-aldosterone계 그리고 kallikrein-kinin-prostaglandin계에 관여하는 angiotensin전환효소, 일명 kininase II를 억제하여 angiotensin I이 angiotensin II로 전환되는 것을 억제함으로써, 혈장 angiotensin II와 aldosterone을 감소시키고, 혈장 renin활성도를 증가시키며 또한 bradykinin의 파괴를

억제한다^{1, 17-18)}. 즉 angiotensin II를 감소시키고 bradykinin의 파괴를 억제하므로써 직접 혹은 간접적으로 말초혈관을 확장시키고, 혈관저항을 감소시켜 강압효과를 나타낸다고 한다¹⁻³⁾. 이노제나 hydralazine같은 혈관확장제와는 달리 enalapril은 혈장 catecholamine의 농도에 영향을 미치지않으며 심박수나 심박출량에도 영향없이 강압효과를 나타낸다^{2, 4-6)}. 특히 반사성빈맥이 나타나지 않는데, 그 기전은 분명히는 밝혀지지 않았으나 Giudicelli등¹⁹⁾에 의하면 압수용체반사의 민감도를 변화시키지않고 압수용체반사를 재조정한다고 한다. Enalapril은 captopril과 달리 경구투여시에 음식물의 영향을 거의 받지않으며 그 작용의 발현시간은 captopril에 비해 다소 늦으나 지속시간은 captopril의 3~8시간정도에 비해 12~24시간정도로 1일 1회투여가 가능하며 1일 2회투여시의 효과와 거의 같다고 한다^{1, 9, 10, 20)}.

Enalapril의 강압효과에 대한 여러학자들의 보고를 살펴보면, Biollaz등²¹⁾은 고혈압환자 19예에서 enalapril을 1일 평균 20mg을 1일 2회 4주간 경구투여하여 수축기 및 확장기혈압이 각각 평균 20mmHg 및 12 mmHg하강하였다고 하며, Bergstrand등²⁰⁾은 고혈압환자 15예에서 enalapril을 1일 평균 20mg을 1일 1회 4주간 경구투여하여 수축기 및 확장기혈압이 각각 평균 13mmHg 및 11mmHg하강하였다고 하며, Guthrie등²²⁾은 고혈압환자 15예에서 enalapril 1일 평균 40mg을 1일 2회 4주간 경구투여하여 수축기 및 확장기혈압이 다같이 평균 23mmHg하강하였다고하며, 저자들의 성적에서도 고혈압 38예에서 enalapril을 1일 평균 20mg을 1일 1회 4주간 경구투여한 후의 좌위의 수축기 및 확장기혈압이 각각 평균 23mmHg 및 13mmHg하강하여 다른 보고자들의 성적과 비슷하였다.

그리고 Davies등¹⁰⁾은 여러 보고를 종합하여 enalapril단독투여시는 강압효과가 54~66%에서, hydrochlorothiazide와 병용투여시에는 83~96%에서 강압효과가 있었다고 보고하였으며, Todd등¹⁾도 여러 보고를 종합하여 enalapril단독투여시는 강압효과가 50~75%에서 유효하였다고 하였으며 hydrochlorothiazide와 병용투여시에는 거의 대부분의 환자에서 양호한 강압효과를 나타내었다고 하였다.

또한 국내의 정등²³⁾의 보고에서도 enalapril단독

투여시 70%에서 유효한 강압효과가 있었다고 하였으며, 저자들의 성적에서도 enalapril 단독투여시 82%에서 양호한 강압효과를 나타내어 여러보고자들의 보고와 대체로 비슷하였다.

Todd등¹⁾은 여러보고를 종합하여 보고한 바 경증 및 중등도고혈압환자에서 enalapril 40mg은 hydrochlorothiazide 100mg, propranolol 240mg 그리고 metoprolol 400mg과 각각 거의 같은 강압효과를 가진다고 하였으며, 중등도 및 중증고혈압환자에서는 enalapril 40mg이 atenolol 100mg 그리고 captopril 300mg과 각각 거의 같은 강압효과를 나타내었다고 하였다. 한편 Dunn등²⁾ 및 Nakashima등⁵⁾은 고혈압환자에서 enalapril투여전후의 좌심실근질량을 관찰하였던 바 심근수축력에는 큰 장애없이 좌심실근질량지수의 감소가 있었다고 하였는데 이것은 좌심실비대의 중요한 요인인 좌심실후부하의 감소²⁴⁾, 심근단백합성을 증가시킨다고 알려져있는 angiotensin II생성의 억제²⁵⁾, 그리고 angiotensin유도교감신경성유출(angiotensin-mediated adrenergic outflow)의 감소에 의한다고 설명하고 있다. 그리고 울혈성심부전환자에서 enalapril투여전후의 혈액학적변화와 사망률을 관찰하였던 바 심부전에 의한 혈액학적상태 및 증상의 개선 그리고 사망률의 감소가 있었다고 하였다²⁶⁻²⁸⁾. Simon등³⁾ 및 Dunn등²⁾은 enalapril투여전후의 신장의 혈액학적변화를 관찰하였던 바 신혈관저항의 감소 및 신혈류량의 증가를 볼 수 있었다. 그러므로 신장질환이 있는 고혈압환자 혹은 신혈관성고혈압환자에서도 enalapril의 사용이 유용하다고 한다.

이뇨제 및 베타차단제들은 장기간 투여시 대체로 triglyceride치를 증가시키고, HDL-cholesterol치를 감소시킨다고 하며 이와같은 혈청지질의 변화는 동맥경화를 촉진시킬 수도 있다고 한다²⁹⁻³¹⁾. Kochar등¹²⁾ 및 Leon등¹³⁾에 의하면 enalapril은 혈청지질대사에 거의 영향을 미치지않는다고 하였으며, 또한 enalapril은 혈청칼륨치를 다소 증가시키는 경향이 있어 thiazide계 이뇨제와 병용사용시 이뇨제의 저칼륨혈증을 다소 완화시킬 수도 있다고 한다^{1, 32)}. Olajide등³³⁾은 12명의 정상인에게 enalapril 20mg을 2주간투여후 정신적효과를 관찰하였던 바 심적상태를 저하시키지 않고 오히려 주의력을 향진시키는 경향이 있었다고

하였으며, 그리고 Croog등³⁴⁾도 angiotensin전환효소억제제투여후 생활의 질적향상을 관찰할 수 있었다고 하였다. 저자들의 관찰예에서도 심적상태의 저하나 주의력집중곤란을 호소한 예는 없었다. Enalapril의 정신적효과에 대한 기전은 불명하나 enalapril이 enkephalinase를 억제한다고 하며³³⁾ Zubenko등³⁵⁾도 angiotensin전환효소억제제가 심적상태를 증진시킨다고 했다.

Enalapril투약중에 생기는 부작용에 관하여 Smith등¹¹⁾은 고혈압 942예, 926예 및 738예에서 enalapril을 각각 1일 10mg, 20mg 및 40mg을 투여하였던 바 투여량과는 무관하게 1~4% 정도에서 두통, 어지러움, 피로, 설사, 오심, 피부발진, 기침 및 저혈압 등의 부작용이 나타났으며, 부작용으로 인해 투약의 중지가 필요한 예는 3.5% 정도였다고 했다. 그리고 enalapril은 captopril과는 달리 sulfhydryl group이 없어서 피부발진, 미각이상, 단백뇨 및 백혈구감소증은 아주 드물다고 한다¹⁰⁾. 저자들의 관찰에서도 미각이상을 호소한 예는 없었고, 두통, 어지러움, 피로 및 피부발진등의 부작용이 나타났으나 대부분이 경미하거나 일시적이었다. 그리고 안면홍조를 나타낸 1예는 일시적으로 투약을 중지하였으나, 다시 계속투여하는 동안에 저절로 소실되었다.

요 약

Angiotensin전환효소억제제인 enalapril의 강압효과를 검토하기 위하여 본태성고혈압환자 38예를 대상으로 1일 enalapril 10mg 내지 20mg부터 시작하여, 혈압의 반응이 없는 경우에는 1주간격으로 10mg씩 점차로 증량하면서 4주간 경구투여하고 투여전후의 좌위의 혈압 및 심박동수변화 그리고 그 부작용을 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

Enalapril의 강압효과는 투약 1주후에 가장 뚜렷하였으며 4주후까지 점차로 다소 증가하는 경향이 있으며 확장기혈압보다는 수축기혈압이 다소 더 강하는 경향이 있었다. 전체 38예가운데 31예(82%)에서 유효한 강압효과가 있었고, 27예(71%)에서는 확장기혈압이 85mmHg이하로 정상화되었다. 강압효과가 있었던 31예에서의 4주째의 enalapril 1일 평균용량은 19mg이었다. 심박수는 enalapril투여전

에는 분당 75 ± 10.8 회였으며, 투여 4주후에는 분당 79 ± 10.0 회로 유의한 차이는 없었다.

부작용으로는 38예 가운데 7예(18%)에서 두통, 어지러움, 피로 및 피부발진등이 있었으나, 대부분이 경미하거나 일시적이었다.

단기간 투약의 임상관찰이지만 이상의 성적으로 보아 enalapril은 혈압의 중증도에 관계없이 본태성 고혈압치료에 1차약으로써 단독으로 사용할 수 있는 비교적 안전하고 유효한 강압제라고 생각된다.

References

- 1) Todd PA and Heel RC : *Enalapril. A Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. Drugs* 31 : 198, 1986
- 2) Dunn FG, Oigman W, Ventura HO, Messerli FH and Kobrin I, et al : *Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. Am J Cardiol* 53 : 105-108, 1984
- 3) Simon AL, Levenson JA, Bouthier JD, Benetos A and Achimastos A, et al : *Comparison of oral MK 421 and propranolol in mild to moderate essential hypertension and their effects on arterial and venous vessels of the forearm. Am J Cardiol* 53 : 781-785, 1984
- 4) Fouad FM, Tarazi RC, Bravo EL and Textor SC : *Antihypertensive effects of MK-421 hemodynamic and humoral correlates(abstr). Clin Pharmacol Ther* 31 : 227, 1982
- 5) Nakashima Y, Fouad FM and Tarazi RC : *Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril. Am J Cardiol* 53 : 1044-1049, 1984
- 6) Levine TB, Olivari MT, Garverg V, Sharkey SW and Cohn JN : *Hemodynamic and clinical response to enalapril, along-acting converting enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure. Circulation* 69 : 548-553, 1984
- 7) Simon G, Morioka S, Snyder D and Cohn JN : *Increased renal plasma flow during longterm treatment of essential hypertension with MK-421(abstr). Circulation* 66 : suppl II : #-165, 1982
- 8) Bauer JH and Reams GP : *Hemodynamic and renal function in essential hypertension during treatment with enalapril. Am J Med* 79(suppl 3C) : 10-13, 1985
- 9) Ferguson RK, Irvin JD and Swanson BN, et al : *Food does not alter the absorption of enalapril maleate(MK-421). Clin Pharmacol Ther* 33 : 254, 1983
- 10) Davies RO, Irvin JD, Kramsch DK, Walker JF and Moncloa F : *Enalapril worldwide experience. Am J Med* 77 : 23-25, 1984b
- 11) McFate Smith W, Kulaga SF, Moncloa F, Pigeon R and Walker JF : *Overall tolerance and safety of enalapril. J Hypertension* 2(suppl 2) : 113-117, 1984 b
- 12) Kochar MS, Barboriac JJ, Tyson JA and Kalbfleisch JH : *Effect of beta-blockers and converting enzyme inhibitors on serum lipids Abstract. J Clin Pharmacol* 24 : 422-423, 1984
- 13) Leon AS, McNally C and Hunninghake DB : *Plasma lipid levels with enalapril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor, alone and in combination with hydrochlorothiazide. Abstract No. 2625. Federation proceedings* 43 : 734, 1984b
- 14) Passa P, Leblanc H and Marre M : *Effects of enalapril in insulin-dependent diabetic subjects with mild to moderate uncomplicated hypertension. Diabetes care* 10 : 200-204, 1987
- 15) Cushman DW, Cheung HS, Sabo EF and Ondetti MA : *Design of potent inhibitors of angiotensin converting enzyme. Carboxylalkanoyl mercaptoalkanoyl aminoacids. Biochemistry* 16 : 5484-5491, 1977
- 16) Patchett AA, Haris E and Tristram EW, et al : *A new class of angiotensin converting enzyme inhibitors. Nature* 288 : 280-283, 1980
- 17) MacGregor GA, Markandu ND, Bayliss J, Roulston JE and Squires M, et al : *Non-sulphydryl-containing angiotensin-converting enzyme inhibitor(MK 421) : evidence for a role of renin system in normotensive*

- subjects. *Brit Med J* 283 : 401-403, 1981
- 18) Antonaccio MJ : *Cardiovascular pharmacology*. 2nd Ed. P133-134, New York, Raven press 1984
 - 19) Giudicelli JF, Berdeaux A, Edouard A, Richer C and Jacolot D : *The effect of enalapril on baroreceptor-mediated reflex function in normotensive subjects*. *Br J Clin Pharmacol* 20 : 211, 1985
 - 20) Bergstrand R, Johansson S, Vedin A and Wilhelmsson C : *Comparison of once-a-day and twice-a-day dosage regimens of enalapril(MK-421) in patients with mild hypertension*. *Brit J Clin Pharmacol* 14 : 136, 1982
 - 21) Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B and Gavras H : *Antihypertensive therapy with MK-421 : angiotensin II renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade*. *J Cardiovas Pharmacol* 4 : 966-972, 1982a
 - 22) Guthrie Jr GP, Hammond J and Kotchen Ta : *Abrupt cessation of enalapril(MK-421) in essential hypertension*. Abstract. *Clin Research* 30 : 733A, 1982
 - 23) 정명호 · 신순철 · 양승진 · 박상진 · 김승관 · 조정관 · 박종춘 · 강정채 : 고혈압환자에서 *Enalapril* 효과에 관한 연구. *순환기* 17 : 539-550, 1987
 - 24) Dunn FG, Chandraratna P, deCarvalho JGR, Basta LL and Frohlich ED : *Pathophysiologic assessment of hypertensive heart disease with echocardiography*. *Am J Cardiol* 39 : 789-795, 1977
 - 25) Robertson AL and Khairallah PA : *Angiotensin II : rapid localization in nuclei of smooth and cardiac muscle*. *Science* 172 : 1138-1140, 1971
 - 26) Sharpe DN, Murphy J, Coxon R and Hannan SF : *Enalapril in patients with chronic heart failure : a placebo-controlled, randomised, double-blind study*. *Circulation* 70 : 271-278, 1984
 - 27) Dickstein K and Gundersen T : *Successful management of severe congestive cardiac failure with enalapril*. *Am J Med* 75 : 721-723, 1983
 - 28) The Consensus Trial Study Group : *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure*. *N Engl J Med* 316 : 1429-1435, 1987
 - 29) Ames RP and Hill P : *Increase in Serum-lipids during treatment of hypertension with Chlorthalidone*. *Lancet* 1 : 721, 1976
 - 30) Goto Y : *Effects of alpha-and beta-blocker, antihypertensive therapy on blood lipids : A multicenter trial*. *Am J med* 76 : 72, 1984
 - 31) Leren P : *Effect of alpha-and beta-blocker therapy on blood lipids : European experience*. *Am J Med* 76 : 67, 1984
 - 32) McGrath BP, Arnolda L, Matthews PG, Jackson B and Jennings G, et al : *Controlled trial of enalapril in congestive heart failure*. *Br Heart J* 54 : 405-414, 1985
 - 33) Olajide D and Lader M : *Psychotropic effects of enalapril maleate in normal volunteers*. *Psychopharmacology* 86 : 374-376, 1985
 - 34) Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, Klerman GL and William GH : *The effects of antihypertensive therapy on the quality of life*. *N Engl J Med* 314 : 1657, 1986
 - 35) Zubenko GS and Nixon RA : *Mood-elevating effect of captopril in depressed patients*. *Am J Psychiatry* 141 : 110-111, 1984