

본태성 고혈압에 대한 Lisinopril의 강압효과 및 안정성

부산대학교 의과대학 내과학교실

신영기 · 홍택중 · 문창형 · 황성윤 · 김부웅

= Abstract =

Antihypertensive Effects and Safety of Lisinopril in Essential Hypertension

Yeong-Kee Shin, M.D., Tak-Jong Hong, M.D., Chang-Hyoung Moon, M.D.,

Seong-Yoon Hwang, M.D., Bu-Woung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

Background : Antihypertensive effect and safety of the newer, long acting, nonsulphydryl angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, were studied.

Methods : Twenty eight patients of mild to moderate essential hypertension were administered 10–20mg of lisinopril once daily for ten weeks. Patients were evaluated every two weeks concerning the changes of blood pressure and pulse rate in the sitting position and also any untoward symptoms and signs attributable to the side effect. Chest X-ray, ECG and laboratory examination were performed in principle two times before and after the completion of medication.

Results : The blood pressure declined from 165.4/107.6mmHg to 141.3/92.4mmHg at the end of ten weeks of medication, thus the reduction of 24.1mmHg of systolic pressure and 15.2mmHg of diastolic pressure were observed and the overall effective rate was 85.7%. The pulse rate and laboratory findings were not significantly changed before and after the administration of lisinopril.

The side effects were observed in 2 cases(7.1%) of mild dry cough and in 2 cases(7.1%) of transitory mild headache and in 1 case(3.6%) of dizziness but no one discontinued medication due to adverse effects.

Conclusions : Lisinopril proved effective and safe in the treatment of mild to moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Lisinopril · Essential hypertension.

서 론

Angiotensin-converting enzyme(ACE) 억제제인 captopril이 1977년 처음으로 고혈압 치료제로 등장한 이래 많은 임상보고와 새로운 제제들이 개발되어 현재 ACE억제제는 고혈압 치료제에서 빼놓을수 없는 기본 약제로 되었을 뿐만아니라 울혈성

심부전 치료에도 유용하게 사용되고 있다¹⁾.

1988년 The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure²⁾에서도 ACE억제제를 경증 및 중등도 고혈압 치료에 있어서 제 1 선택약(first-line drugs)의 하나로 선택한 바 있다.

최근에 개발된 long-acting nonsulphydryl ACE억

제제인 lisinopril(ICI 209000)은 enalapril의 활성체인 enalaprilat의 lysine analogue³⁾이다. Enalaprilat의 pro-drug인 enalapril에 대해서는 이미 고혈압 치료제로서 효과적이며 안전한 약물임이 증명되었으며 현재 널리 사용되고 있는 실정이다⁴⁾.

그런데 lisinopril은 enalaprilat와는 달리 위장관에서 흡수되는 활성약물임으로 enalapril과 같은 불활성 전구약(inactive pro-drug)의 형태로 투여할 필요가 없다⁵⁾. 그리고 enalapril보다 혈장 ACE억제 작용이 더 길며⁵⁾ 혈압강화작용이 더 오래 지속된다⁶⁾.

다른 장점으로서 전구약이 아님으로 작용 발현에 있어서 enalapril에서처럼 간에 의한 활성화(hepatic activation)에 의존하지 않음으로⁷⁾ 간질환이나 심부전에 동반된 간 울혈로 인한 간기능 장애가 있는 환자에서도 사용이 가능하다.

뿐만아니라 captoril의 다량투여시에 나타날수 있는 단백뇨, 백혈구 감소증 등과 같은 부작용과 관련이 있는것으로 믿어지고 있는⁸⁻¹¹⁾ sulfhydryl기를 갖고 있지 않는 점도 유익한 점이라 할수 있다.

Lisinopril은 고혈압치료에 있어서 초회량 10mg, 상용량 20~40mg을 1일 1회 투여하는 것으로 되어 있으며 혈장 반감기가 12.6시간으로¹²⁾ 되어 있어 대체로 20mg 1일 1회 투여로 24시간 이상 지속적인 ACE억제를 나타내며 항고혈압작용이 지속된다¹³⁻¹⁵⁾. 저자들은 경증 및 중등증 본태성 고혈압 환자에서 lisinopril을 투여하여 혈압강하 효과 및 부작용에 대해서 관찰하고 그 결과 및 성적을 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

대상환자는 본태성 고혈압으로 진단된 남자 12예, 여자 16예였으며 연령분포는 37~75세 사이의 환자였고 평균 연령은 51.4세였다.

약물 투여를 개시 하기전 2~4주간의 관찰기간 중에 측정한 좌위 혈압의 평균치(base line blood pressure)는 수축기 혈압 165.4mmHg, 확장기 혈압은 107.6mmHg 이었으며 확장기 혈압이 2예(120mmHg)를 제외하고는 95~115mmHg 사이에 분포하고 있었다. 1992년도 The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of

High Blood Pressure의 기준으로 하는 경우¹⁶⁾ stage 1이 4예, stage 2 18예, stage 3 6예였다. 그리고 WHO 병기 분류상으로는 stage 1이 16예, stage 2 11예 그리고 stage 3 1예였다.

관찰대상환자 선정에 있어서 2차성 고혈압 또는 악성 고혈압, 6개월이내에 심근 경색증의 기왕력이 있는자, 심부전, 혈관성 고원병을 가진 환자, 신, 간, 혹은 혈액 질환환자, 알코홀 또는 약물 중독자, 임신, 수유기 또는 경구 피임약 복용자, 이전에 약물 과민 반응 또는 ACE억제제에 대한 알려진 금기증이 있는 환자들은 제외하였다.

약물투여량은 10mg 1일 1회로 시작하여 2~4주 후에 기대할만한 반응이 없는 경우에는 20mg로 증량 총 10주간 관찰하였으며 관찰기간중에는 매 2주마다 내원하게 하여 혈압 및 맥박측정, 자각증상의 개선 또는 부작용에 대한 검진을 하였다.

흉부 X-선 검사, 심전도 검사, 요(尿)검사, 혈액학적 및 혈액화학적 검사는 약물투여전과 투여완료후에 각각 실시하여 이상유무를 확인하였다.

관찰성적

약물 투여전 및 완료후의 혈압 변동을 보면 수축기 혈압은 투여전 165.4mmHg에서 투여 2주에 154.3mmHg로서 유의($p<0.05$)하게 하강을 나타내었고 이후 4주에는 151.4mmHg($p<0.01$), 6주, 8주, 10주에는 각각 148.7, 144.2, 141.3mmHg로 하강되어 투여전에 비하여 평균 24.2mmHg의 하강을 나타내었다. 확장기 혈압에 있어서는 투여전 107.6mmHg에서 투여 2주에 99.8mmHg로서 유의($p<0.05$)하게 하강되었고 이후 4주, 6주, 8주, 10주에는 각각 96.7($p<0.01$), 94.7, 93.6, 92.4mmHg로 하강되어 투여전에 비하여 평균 15.2mmHg의 하강을 나타내었다(Table 1, 2, Fig. 1).

유효율 판정에 있어서는 그 기준을 확장기 혈압이 약물투여 전에 비하여 15mmHg 혹은 그 이상의 하강을 보인 경우를 저효(excellent), 10~14mmHg사이의 하강을 나타내었거나, 이에 못미치더라도 확장기 혈압이 정상화(90mmHg 혹은 그 이하)된 경우를 유효(moderate effective)로 하여 이상 양군을 반응군(responder)으로 분류하였다.

이 기준에 따를 경우 28예중 24에서 반응군에

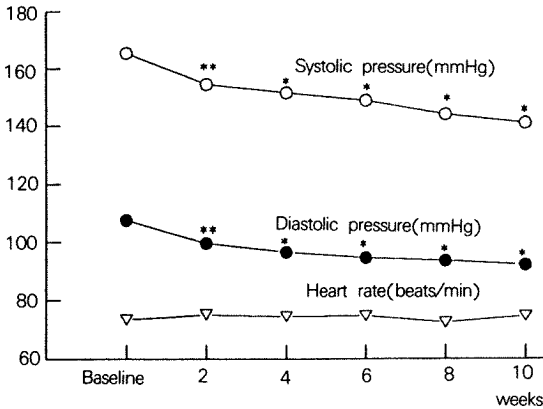
Table 1. Serial changes of blood pressure after treatment with Lisinopril for 10 weeks

Week	Systolic Pressure(mmHg)	Diastolic Pressure(mmHg)	Heart rate (beats/min)
Baseline	165.4±12.6	107.6±5.1	73.5±7.2
2	154.3±10.7**	99.8±7.2**	75.2±6.8
4	151.4±12.1*	96.7±6.8*	74.5±8.4
6	148.7±9.2*	94.7±6.5*	74.7±7.2
8	144.2±8.2*	93.6±7.0*	72.4±6.2
10	141.3±7.4*	92.4±6.2*	74.7±6.8

*p=p<0.01, **p=p<0.05 : baseline vs. pretreatment level

Table 2. Average changes of blood pressure and heart rate by treatment with Lisinopril

	Before Treatment	After treatment	Fall(mmHg)	Percent change	Significance
Systolic pr.(mmHg)	165.4	141.3	24.1	14.6	p<0.01
Diastolic pr.(mmHg)	107.6	92.4	15.2	14.1	p<0.01
Heart rate	73.5	74.7	+1.2		

**Fig. 1.** Serial changes of blood pressure after treatment with lisinopril for 10 weeks.

*p=p<0.01, **p=p<0.05 : baseline vs. pretreatment level

속하여 85.7%의 유효율을 나타내었고 그 중 71.4%는 저효(excellent), 14.3%는 유효(moderately effective)로 판정되었다(Table 3).

맥박은 lisinopril투여전 평균 73.5회/min였는데, 투여기간중 유의한 변동을 나타내지 않았다.

부작용으로서는 객담을 동반하지 않은 경한 기침 2예(7.1%), 두통 2예(7.1%), 현기증 1예(3.6%)가 관찰되었으나 일과성이거나 경한 정도의 것이어서 약물투여를 중단한 증례는 없었다.

그리고 lisinopril투여 전후에 시행한 요(尿) 및 혈액학적, 혈액화학적 검사상 특기할만한 이상 소견

Table 3. Overall assessment of hypotensive effects

Assessment	No. of patients	Rate
Normalization rate*	20	71.4
Responder	24	85.7
Excellent**	20	71.4
Moderately effective***	4	14.3
Nonresponder	4	14.3

* Fall of diastolic pressure below 95mmHg

** Fall of diastolic pressure 15mmHg or more

*** Fall of diastolic pressure 10-14mmHg

및 변동을 나타내지 않았다.

고 안

Lisinopril은 투여 6~8시간에 혈중농도가 최고에 달하며 반감기는 12.6시간으로 알려져 있으며 ACE 억제작용은 적어도 72시간 지속되어¹⁷⁾ 1일 1회 투여 항고혈압제로 개발되었다.

반면 최초로 개발된 ACE 억제제인 captopril은 투여 1시간에 혈중농도가 최고에 달하며 유리 비결합(free and unbound) captopril의 혈장 반감기는 2시간, ACE억제 지속시간은 최소 24시간¹⁸⁾ 지속되는 것으로 알려져 원래 사용 초기 단계에는 1일 3회 투여의 약물로 개발되었다.

그러나 그후의 연구에서 항고혈압작용은 약물의 혈장농도 및 혈장 ACE억제지속시간 보다 더 길게

지속된다는 것이 알려져서 즉, 혈압에 대한 작용이 반드시 혈장 ACE 억제제의 반사(mirror)가 아님을 알게 되어 captopril도 1일 1회 혹은 2회 투여로 치료가 가능하게 되어 더욱 많이 사용하게 되었다¹⁹⁻²²⁾.

Dzau²³⁾는 tissue renin-angiotensin system으로서 혈관주위에 angiotensin II가 국소적으로 형성되어 지속적 혈관 수축작용을 나타낸다는 것을 연구 보고한 바있다. 또 다른 연구자들²⁴⁻²⁶⁾은 실험동물에서 혈압하강이 혈장(circulating) renin-angiotensin계 보다 조직(tissue) renin-angiotensin계의 억제와 더 잘 관련됨을 보고하였다. MacFayden등²⁷⁾도 ACE억제제의 혈압강화작용은 조직계에서의 작용이 기본적으로 더 중요성(fundamental importance)을 갖는 것이라는 믿음이 점점 증강되고 있음을 보고하고, 다만 아직 사람에게 있어서 조직 ACE억제제의 의의에 대한 결정적인 연구보고가 없다고 하였다.

Witchitz등²⁸⁾은 lisinopril 20mg을 1일 1회 6주간 투여한 성적에서 수축기 혈압 및 확장기 혈압이 와위에서 각각 21.4mmHg, 14.5mmHg 그리고 입위에서는 21.3mmHg, 14.0mmHg 하강함을 보고하였다. 그리고 14%에 있어서는 6주후에도 확장기 혈압이 95mmHg 이상으로 지속되었다고 하였다. 그리고 서방형(slow-release) nifedipine 20mg 2회 투여한 성적을 비교하여 수축기 및 확장기 혈압이 와위에서 18.1mmHg, 13.2mmHg, 입위에서 18.3mmHg, 12.6mmHg 하강을 보였으며 6주후에도 확장기 혈압이 95mmHg 이상으로 잔류된 경우도 29.1%로서 lisinopril 1일 1회 투여가 더 효과가 있었음을 보고하였다.

Gosse등²⁹⁾은 lisinopril 20mg 1일 1회, captopril 50mg 1일 1회 6주투여한 비교 성적에서 수축기 및 확장기 혈압이 lisinopril군에서는 와위에서 각각 17mmHg, 13mmHg, 입위에서는 18mmHg, 12mmHg 하강한데 대해서 captopril군에서는 와위에서 15mmHg, 12mmHg, 입위에서 14mmHg, 11mmHg 하강을 나타내어 lisinopril군에서 와위 및 입위에서 수축기 혈압에서 의의있게 더 많이 하강됨을 보고하였다. Bussien등³⁰⁾은 10mg, 1일 1회 3주 투여하여 투여전 혈압이 163/103mmHg에서 3주후에 150/94mmHg로 되어 13/9mmHg의 하강을 보고한 바

있다.

국내의 보고는 아직 많지 않은데 이 등³¹⁾은 10mg, 1일 1회 투여하여 12주간 관찰한 성적에서 투여전 173.3/105.7mmHg에서 투여 완료후 131.8/81.4mmHg으로 되어 비교적 좋은 성적을 보고하였다.

본 연구에서는 10~20mg, 1일 1회 10주간 투여하여 165/107mmHg에서 141/92mmHg로 하강하여 수축기 및 확장기 혈압이 각각 24mmHg, 15mmHg의 하강을 나타내어 외국의 연구 보고와 대체로 유사한 성적을 얻었다.

ACE억제제와 맥박의 관계는 혈관 확장에도 불구하고 반사성 빈맥을 나타내지 않는 것으로^{32,33)} 되어 있는데 그것은 angiotensin II가 noradrenergic neurotransmission의 활성화와 중추성 미주신경억제를 유발하기 때문이라 한다³⁴⁾. 본 연구에 있어서도 치료 전후에 맥박의 유의한 변동을 관찰할수 없었다.

ACE억제제의 부작용 가운데 가장 빈도가 많은 것은 객담을 동반하지 않는 기침으로서 대략 5~10%에서 보고³⁵⁾되어 있으며 이는 일종의 과민반응으로 생각되고 있다. 기도내에 bradykinin, prostaglandin을 비롯한 염증성 매개체의 증가로 인하여 해소 반사능(cough reflex)의 감수성이 증가되어 초래되는 것으로 추정되고 있다³⁶⁻³⁸⁾. 그리고 captopril과 같이 sulfhydryl기를 가지는 ACE억제제에서는 단백뇨, 호중구 감소, 미각이상 등이 초래되는 것으로 알려져 있으며 그외 두통, 현훈등이 ACE억제제의 부작용으로서 가끔 보고된다.

Rush등³⁹⁾은 lisinopril사용중에 나타난 부작용으로서 두통(6.2%), 현훈(5.6%), 기침(3.4%), 설사(3.1%) 등을 보고하였다.

본 연구에서도 경한 마른 기침 2예(7.1%), 일과성의 두통 2예(7.1%), 현기증 1예(3.6%)를 경험하였으나 약물투여를 계속하는데 장애는 되지 않았다.

요 약

연구배경 :

제 2 세대 ACE 억제제중 최근에 개발된 지속성 강압작용을 나타내는 lisinopril의 혈압강하 효과 및 안전성에 대한 임상적 연구를 시도하였다.

방 법 :

경증 및 중등증 본태성 고혈압 환자 28예를 대상으로 10주간 lisinopril 10~20mg을 1일 1회 투여하였으며 2주마다 혈압 및 맥박을 측정하고 부작용에 대한 검색을 하였다. 각종 검사실적 검사는 투약 전 및 완료후에 실시하여 비교 하였다.

결 과 :

혈압은 좌위에서 수축기 및 확장기 혈압이 투약전 165.4/107.6mmHg에서 투약 완료후에 141.3/92.4 mmHg로 되어 수축기 혈압 24.1mmHg, 확장기 혈압 15.2mmHg의 유의한 하강을 나타내어 전체적으로 85.7%의 유효율을 나타내었다. 맥박은 투약 전후에 유의한 변동이 인정되지 않았다.

부작용은 경한 또는 일과성의 마른기침 2예(7.1%), 두통 2예(7.1%), 현기증 1예(3.6%)가 있어서나 투약을 계속하는데 장애가 되지 않았다.

그리고 요(尿), 혈액학적 및 혈액화학적 검사에 있어서도 투약전후에 유의한 이상소견이 나타나지 않았다.

결 론 :

Lisinopril은 경증 및 중등증 본태성 고혈압치료제로서 효과적이며 안전한 약물로 사료된다.

References

- 1) Brogden RN, Todd PA & Sorkin EM Captopril : An update of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 36 : 540-600, 1988
- 2) The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 148 : 1023-1038, 1988
- 3) Wu MT, Douglas AW, Ondeyka DL, et al : Synthesis of N-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl proline(lisinopril). *J Pharm Sci* 74 : 352-354, 1985
- 4) Cooper WD, Sheldon D, Kimber GR, Lsitt VL & Currie WJC : Post-marketing surveillance of enalapril : experience in 11700 hypertensive patients in general practice. *J R Coll Gen Practb* 37 : 346-349, 1987
- 5) Ulm EH, Highens M, Gomez HJ, et al : Enalapril maleate and a lysine analogue(MK-521) disposition in man. *Br J Pharmacol* 14 : 357-362, 1982
- 6) Hodsman GP, Zabłudowski JR, Zoccali C, et al : Enalapril(MK-421) and its lysine analogue(MK-521) : a comparison of acute and chronic effects on blood pressure, renin-angiotensin system and sodium excretion in normal man. *Br J Clin Pharmacol* 17 : 233-241, 1984
- 7) Wilkams GH, Drug therapy : converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 319 : 1517-1526, 1988
- 8) Patchett AA, Harris E, Tristram EW, et al : A new class of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Nature* 228 : 280-283, 1980
- 9) Cooper RA : Captopril neutropenia : who is at risk ? *Arch Intern Med* 143 : 659, 1983
- 10) Johnston CI, Millar JA, McGarth BP, Matthews PG : Long-term effects of captopril(SQ14225) on blood pressure and hormone level in essential hypertension. *Lancet* 2 : 493, 1979
- 11) Rotmesch HH : Resolution of captopril-induced rash after substitution of enalapril. *Pharmacotherapy* 3 : 131-133, 1983
- 12) Beermann B : Pharmacokinetics of lisinopril. *Ann J Med* 85(3b) : 24-30, 1988
- 13) Brunner MR, Nussberger J & Waeber B : The present molecules of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 7(suppl 1) : 52-511, 1985
- 14) Lancaster SG & Todd PA : Lisinopril : A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic uses in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 25 : 646-669, 1988
- 15) Gosse P, Dallochio M, Gourgon R : ACE inhibitors in mild to moderate hypertension : comparison of lisinopril and captopril administered once daily. *J of Human Hypertension* 3 : 23-28, 1989
- 16) The 1992 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : National High Blood Pressure Education Program, National Heart, Lung and Blood
- 17) Gomez HJ, Cirillo VJ, Moncloa F : The clinical pharmacology of lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 9 : S27-S34, 1987
- 18) Richer C, Giroux B, Plouin PF, Maarek B, Gludicelli JF : Captopril : Pharmacokinetics, antihypertensive, and biological effects in hypertensive patients. *Br J Pharmacol* 17 : 243-250, 1984

- 19) Conway J, Way B, Boon N, Somers V : *Is the anti-hypertensive effect of captopril influenced by the dosage frequency ? A study with ambulatory monitoring.* J Hum Hypertens 2 : 123-126, 1988
- 20) Salvetti A, Circo A, Raciti S, Gulizia M, Cardillo R, Miceli S, Botta G : *Captopril at 50mg as well as at 100mg once a day reduces blood pressure for up to 24-h : A double-blind randomized crossover study in mild to moderate hypertensives.* J Hypertens 8 : S666-S668, 1988
- 21) Frewin DB, Buik C, Rennie G : *Is captopril effective in controlling blood pressure when administered once daily ? An assessment using 24-h ambulatory blood pressure monitoring.* Eur J Clin Pharmacol 36 : 11-15, 1989
- 22) Schoenberger JA & Wilson DJ : *Once daily treatment of essential clin Hypertension with captopril.* J Clin Hypertens 4 : 379-387, 1986
- 23) Dzau VJ : *Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology.* Am J Cardiol 59 : 59A-65A, 1987
- 24) Cohen ML, Kurz KD : *Angiotensin converting enzyme inhibition in tissues from spontaneously hypertensive rats after treatment with captopril or MK-421.* J Pharmacol Exp Ther 220 : 63-69, 1982
- 25) Unger T, Ganten D, Lang RE, Scholkens BA : *Is tissue converting enzyme inhibitor a determinant of the antihypertensive efficacy of converting enzyme inhibition a determinant of the antihypertensive efficacy of converting enzyme inhibitors ? Studies with the two different compounds, HOE498 and MK 421, in spontaneously hypertensive rats.* J Cardiovasc Pharmacol 6 : 872-880, 1984
- 26) Weishaar RE, Panek RL, Major TC, et al : *Evidence for a functional tissue renin-angiotensin system in the rat mesenteric vasculature and its involvement in regulation blood pressure.* J Pharmacol Exp Ther 256 : 568-574, 1991
- 27) MacFadyen RJ, Lees KR, Reid JL : *Tissue and plasma angiotensin converting enzyme and the response to ACE inhibitor drugs.* Br J Clin Pharmacol 31 : 1-31, 1991
- 28) Witchitz S, Serradimigni A : *Lisinopril versus slow-release nifedipine in the treatment of mild to moderate hypertension : a multicentre study.* J of Human Hypertension 3 : 29-33, 1989
- 29) Gosse P, Dallochio M, Gourgon R : *ACE inhibitors in mild to moderate hypertension : comparison of lisinopril and captopril administered once daily.* J of Human Hypertension 3 : 23-28, 1989
- 30) Bussien JP : *once-daily lisinopril plus hydrochlorothiazide in essential hypertension.* Am J Cardiol 61 : 803-806, 1988
- 31) 강경원 · 최진원 · 김지훈 · 김정현 · 임현길 · 이방현 · 이정균 : *A clinical Study on the Hypotensive Effect of Lisinopril.* 순환기 22(2), 1992
- 32) Cody RJ : *Hemodynamics of orally-active converting enzyme inhibitor(SQ14, 225) in hypertensive patients.* Clin Sci Mol Med 55 : 453-459, 1979
- 33) Fagard R : *Hemodynamic response to acute and chronic angiotensin converting enzyme inhibition(Captopril).* In angiotensin converting enzyme inhibitors : Mechanism of action and clinical implication, p255-262
- 34) Rotmensch HH : *Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor.* Am J Cardiol 53 : 116-119, 1984
- 35) 손주현 · 정성수 · 최영춘 · 김정현 · 임현길 · 이방현 · 이정균 : *Enalapril의 항고혈압 효과에 대한 임상적고찰.* 순환기 18 : 431, 1988
- 36) Daly P, Mettauer B, Rouleau JL, Cousineau d, Burgess JH : *Lack of reflex increase in myocardial sympathetic tone after captopril : potential antianginal effect.* Circulation 71 : 137, 1985
- 37) Cooper RA : *Captopril-associated neutropenia : who is at risk ?* Arch Intern Med 143 : 659, 1983
- 38) Johnston CI, Millar JA, McGarth BP, Matthews PG : *Long term effects of captopril(SQ14225) on blood pressure and hormone level in essential hypertension.* Lancet 2 : 493, 1979
- 39) Rush JE : *The safety and tolerability of lisinopril in clinical trail.* J Cardiovasc Pharmacol 9(suppl) : S99-S107, 1987