

만성 중증 울혈성 심부전증 환자에서 Enalapril의 효과*

동아대학교 의과대학 내과학교실

김종성 · 김무현 · 김재석 · 신종민 · 서영조 · 손지원 · 성명식

= Abstract =

The Effect of Enalapril in the Patients with the Chronic Severe Congestive Heart Failure

Jong Seong Kim, M.D., Moo Hyun Kim, M.D., Jae Seok Kim, M.D.,
Jong Min Shin, M.D., Young Zo Suh, M.D.,
Ji Won Son, M.D., Myung Sik Sung, M.D.

Department of Internal Medicine, Medical College Dong-A University Hospital, Pusan, Korea

ACE inhibitors have been recently used to treat the chronic congestive heart failure after the use of the antihypertensive agents. The enalapril was added to the chronic congestive heart failure patients unresponded to diuretics and digoxin. The echocardiography, serum chemical examinations, ECG, chest X-ray and clinical manifestations were done to the 47 patients with chronic severe congestive heart failure unresponded to diuretics and digoxin before and 2 months after the addition of enalapril between Feb. 1991 and Nov. 1991 in Dong-A University Hospital.

The results were followed :

- 1) The dyspnea, the hepatomegaly, the engorged jugular vein, cough, edema, palpitation, chest discomfort, and the tachycardia were improved 2 months after the treatment of enalapril.
- 2) The cardiomegaly and lung edema on the chest P-A, and the elevated GOT, GPT and serum creatinine were improved 2 months after the treatment of enalapril.
- 3) Left ventricular end systolic dimension, fractional shortening, left ventricular end diastolic volume, ejection fraction, and left ventricular ejection time on the ECHO were significantly increased after 2 months of the treatment of enalapril.

ACE inhibitor, enalapril revealed the effectiveness of the treatment to the patients with the severe congestive heart failure, and we should try to study the mortality rates to decrease compared with the control groups without the treatment of enalapril.

KEY WORDS : Enalapril · Congestive heart failure.

*본 논문의 요지는 1991년 11월 제 35차 대한순환기학회 학술대회 석상에서 발표 되었음.

서론

울혈성 심부전증 환자에서 동맥과 정맥상이 수축되며 디기타리스, 이노제가 효과를 나타내지 못하면 혈관 확장제, 양성 변력성 약물 등을 투여한다^{1,2)}.

Merrill 등³⁾이 renin 생성 증가가 심부전으로 야기되는 여러장기내 혈관수축에 주요한 역할을 할 것이라고 처음 주장하였고, 그런 환자의 신장액 혈액내 renin치가 높은 것을 증명하였다. 경증 심부전증 환자에서 Renin-Angiotensin계가 활성화를 시작하여 혈동학적으로 악화되면 많은 양의 renin이 유리된다. 그리고 이 활성화는 심부전증의 정도에 비례한다.

Angiotensin-converting enzyme(ACE) 억제제는 안정성 그리고 특히, 운동시에 순환 catecholamine 농도를 감소시켜주고 만성 울혈성 심부전 환자의 임파구내 β -receptors(수용체)를 정상적으로 조절하고 있다.

심부전증 환자에서 ACE 억제는 좌우 심실 충만 압력을 감소시켜 심박출을 중등도로 증가시키지만 심박동수와 동맥압에는 변화가 없다^{1,2)}.

1981년 Gross 등⁴⁾이 enalapril을 처음으로 생체 연구한 이후에 고혈압 치료제로써 임상에 이용되었으며 1983년 Dicarlo 등⁵⁾이 만성 울혈성 심부전증 치료에 처음 사용하여 혈동학적 변화를 연구하였다.

Captopril 복용후 반시간부터 작용이 시작되어 1 내지 1.5시간후에 최고에 도달하고 6~8시간 지속된다. enalapril의 작용은 captopril과 비슷하지만 시작이 더 늦게 나타나며 12~24시간 지속되므로 하루에 1~2회 복용한다. 작용시간이 긴 enalapril 그리고 타 ACE 억제제를 울혈성 심부전 환자에 투여하여 혈동학적 임상적 효과가 호전되었음이 여러 학자들이⁶⁾⁻¹⁵⁾ 발표한 바 있으나 국내에서의 연구가 최소하므로 저자들은 만성 울혈성 심부전증 환자 47명에 enalapril을 6개월이상 투여하여 관찰한 결과를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

연구대상은 1991년 2월부터 1991년 11월까지

동아대학교 부속병원에 입원하였던 만성 중증 울혈성 심부전증 환자 47례를 선정하였다. 대상환자들은 7년이상 디기타리스와 이노제를 치료받았으나 증상의 호전이 없었으며 계속 심부전증상이 지속되는 NYHA class III이상을 나타내거나 혹은 심장 기능검사상 구획량 분획율이 45% 이하인 경우를 선정하였다. 환자들은 심근증, 허혈성 심장병, 승모판 폐쇄부전증, 고혈압성 심장병의 병력이 없었다.

Enalapril 투여 전후에 심 ECHO도, 혈청화학 반응검사, 심전도, 흉부 X-선등을 검사 하였고 임상증상을 비교 관찰하였다. 디곡신과 이노제에 효과를 나타내지 않았던 만성 중증 울혈성 심부전증 환자에게 enalapril 2.5mg을 1일 2회 투여하면서 병 경과를 관찰하였고 2개월 후에 여러검사를 실시하였으며 약 1년까지 병 경과를 관찰중이다.

심 ECHO도를 이용하여 이완기 말기 좌심실내경(LVEDD), 수축기 말기 좌심실내경(LVESD), 분획단축율(F.S.), 이완기 말기 좌심실 용량(LVEDV), 수축기 말기 좌심실 용량(LVESV), 구출량 분획율(E.F.), 좌심방 내경(LAD), 우심실 내경(RVD)과 좌심실 구혈시간(LVET)을 각각 측정하였다.

결과

1. Enalapril 추가 투여전 그리고 투여 2개월후 임상상 소견

Enalapril 추가 투여전 피검에 47예 환자중 호흡곤란이 43예, 간비대 15예, 경정맥확장 11예, 기침 14예, 부종 12예, 심계항진 13예, 흉부불쾌감 12예, 빈맥 16예 였으며, enalapril 2.5mg 1일 2회 추가 투여 2개월후에 임상증상이 호전되어 호흡곤란이 12예, 간비대 9예, 경정맥확장 6예, 기침 7예, 부종 7예, 심계항진 7예, 흉부불쾌감 5예, 빈맥 8예 에서 지속되었다(Table 1).

2. Enalapril 추가 투여전 그리고 투여 2개월후 흉부 X-선 및 혈청화학 검사 소견

enalapril 투여전 피검에 47예중 심비대 소견이 42예, 폐부종 37예, BUN 상승 12예, creatinine 상승 10예, GOT 상승 11예, GPT 상승이 13예 였으나 enalapril 추가 투여 2개월후 흉부 X-선 및 혈청화학

반응검사가 호전되었으며 심비대가 31예, 폐부종이 18예 였고 BUN, creatinine, GOT, GPT는 정상으로 회복되었다(Table 2).

3. Enalapril 투여전 그리고 투여 2개월후 심 ECHO도 소견

피검예 47예에서 enalapril 투여전 그리고 2.5mg 1일 2회 2개월 투여후 이완기 말기 좌심실 내경은 $5.64 \pm 0.76\text{cm}$, $5.04 \pm 0.36\text{cm}$, 수축기 말기 좌심실 내경은 $4.47 \pm 0.52\text{cm}$, $3.68 \pm 0.47\text{cm}$, 분획 단축율(F. S.)은 $19.87 \pm 3.66\%$, $24.35 \pm 3.27\%$, 이완기 말기 좌심실 용량은 $184.5 \pm 52.73\text{ml}$, $155.46 \pm 39.82\text{ml}$, 수축기 말기 좌심실 용량은 $109.52 \pm 22.47\text{ml}$, $64.73 \pm 26.45\text{ml}$, 구획량 분획은 $40.35 \pm 4.27\%$, $47.86 \pm 6.45\%$, 좌심방 내경은 $4.35 \pm 0.42\text{cm}$, $4.26 \pm 0.51\text{cm}$, 우심실 내경은 $2.41 \pm 0.24\text{cm}$, $2.37 \pm 0.44\text{cm}$ 이었으며 수축기 말기 좌심실 내경, 분획 단축율, 수축기 말기 좌심실 용량, 구획량 분획은 enalapril 투여전 보다 투여 2개월후 유의한 증가를 나타내었다.

Table 1. The clinical manifestations before and 2 months after the addition of enalapril in 47 patients with the severe chronic congestive heart failure

	Before	After enalapril
Dyspnea	43	12
Hepatomegaly	15	9
Engorged jugular vein	11	6
Cough	14	7
Edema	12	7
Palpitation	13	7
Chest discomfort	12	5
Tachycardia	16	8

Table 2. The changes of the chest X-ray findings and serum chemical examination before and 2 months after the addition of enalapril in 47 patients with the severe chronic congestive heart failure

	Before	After enalapril
Cardiomegaly	42	31
Lung congestion	37	18
BUN>26 mg/dL	12	0
Creatinine>1.2 mg/dL	10	0
GOT>30 IU/L	11	0
GPT>35 IU/L	13	0

좌심실 구혈시간(LVET)은 투여전 $207 \pm 43\text{ms}$ 그리고 투여후 $233 \pm 49\text{ms}$ 이었으며 투여후 구혈 시간이 투여전보다 유의하게 증가하였었다(Table 3).

4. Enalapril 투여후 부작용

Enalapril 투여후 나타난 부작용으로써 47예중 두통 5예(10.6%), 기침 4예(8.5%), 피부반응 2예(4.3%), 저혈압 3예(6.4%) 이었다(Table 4).

고 안

중증 울혈성 심부전증시 우심실기능이 저하되어 간비대, 부종, 복수, 경정맥 확장 심계항진 흉부불쾌감 등이 나타나며 증상의 정도가 대부분 NYHA class III 이상이므로 약물치료를 할때 증상이 호전되는수가 있으나 디기타리스, 이노제 치료에 효과를 나타내지 않은 경우가 있다. 이처럼 치료 효과가 나타나지 않는 환자에게 많은 종류의 치료제가 사용되었으나 별다른 효과가 없으므로 혈관확장제가 사용되어 문제점이 나타났다. ACE 억제제는 혈압하강 효과가 심하지 않으나 혈관확장 효과가

Table 3. The changes of the echocardiographic findings in 47 patients with the severe chronic congestive heart failure before and 2 months after the addition of enalapril

	Before	After enalapril
LVEED(cm)	5.64 ± 0.76	5.04 ± 0.36
LVESD(cm)	4.47 ± 0.52	$3.68 \pm 0.47^*$
F.S.(%)	19.87 ± 3.66	$24.35 \pm 3.27^*$
LVEDV(ml)	184.5 ± 52.73	155.46 ± 39.82
LVESV(ml)	109.52 ± 22.47	$64.73 \pm 26.45^*$
E.F.(%)	40.35 ± 4.27	$47.86 \pm 6.45^*$
LAD(cm)	4.35 ± 0.42	4.26 ± 0.51
RVD(cm)	2.41 ± 0.24	2.37 ± 0.44
LVET(ms)	207.0 ± 43.0	233.0 ± 49.0

Results were expressed as mean \pm SD, *: P<0.05

Table 4. The adverse effect of enalapril in 47 patients

	cases
Headache	5
Cough	4
Skin eruption	2
Hypotension	3

우수하므로 임상가들이 중증 울혈성 심부전증 치료에 이용하였다.

Giles 등¹⁵⁾은 심부전증 정도가 NYHA class III 이상이면서 E.F.이 45% 이하인 심부전증 환자에게 ACE 억제제를 투여한 후 12주간 경과를 관찰하였으며 Eriksson 등¹⁴⁾은 투여 6주후에 구혈량 분획율을 측정하여 병 경과를 관찰하였었다.

확실한 울혈성 심부전증 환자에서 Renin-Angiotensin-Aldosterone(RAA) 기전이 활성화되어 3물질의 순환치가 상승하므로 captopril, enalapril, lisinopril이 울혈성 심부전증 치료에 이용되고 있다¹⁶⁾⁻²³⁾.

ACE 억제제는 정맥이나 동맥을 확장시키며 Angiotensin II에 높게 예민한 소동맥에서 특히 심하게 나타난다. ACE 억제제는 Angiotensin II의 순환 수치를 억제시켜 혈장 Renin 활성을 현저히 증가시킨다. ACE 억제제는 혈관확장제의 순환수치를 증가시키는 작용을 가지고 있고 순환 PG(prostaglandin)를 증가시켜주는 작용과 함께 이 작용으로 혈관확장 작용에 영향을 준다. 조직이나 혈장 ACE에 대한 효과는 ACE 억제제의 모든 영향에 중요하다.

Angiotensin I에서 II가 생성되는 인간 심근내 주요한 요로는 ACE 억제제로써 차단 되지 않으므로 ACE 억제제로 치료받는 환자에서 Angiotensin의 양성 변력성 효과를 지속시키거나 혹은 상승시켜준다. ACE 억제제는 안정시 그리고 특히 운동시에 순환 catecholamine 농도를 감소시켜주고 만성 울혈성 심부전 환자의 임파구내 β -receptors(수용체)를 정상적으로 조절하고 있다.

심부전증 환자에서 ACE 억제는 좌우심실 총만 압력을 감소시켜 심박출을 중등도로 증가시키지만 심박동수와 동맥압에는 변화가 없다. captopril로써 복용후 반시간 부터 작용이 시작되어 1내지 1.5시간 후에 최고에 도달하고 6~8시간 지속된다.

enalapril의 작용은 captopril과 비슷하지만 시작이 더 늦게 나타나며 12~24시간 지속되므로 하루에 1~2회 복용한다. ACE 억제제는 이뇨제와 디기타리스로써 조절되지 않는 심부전증 환자의 혈동학적 조건을 향상시킨다고 보고되었다.

혈장 renin 수치에도 불구하고 ACE 억제제는 심부전 치료에 효과적이며 ACE 억제제는 신 및 혈관저항을 저하시켜 울혈성 심부전 환자에서 신

혈류를 증가시킨다. ACE 억제제는 건강에 유익한 많은 영향을 나타내는데, 증상을 호전시키고 관찰 동안 임상적으로 악화가 덜 되며 운동부하지 지속적인 향상을 나타내고 혈동학적 향상과 심장직경 감소등^{18,24)}이 나타난다. ACE 억제제로써 심한 심부전 뿐만아니라 경한 환자의 증상이 소실된다.

심한 심부전증 환자 253예의 CONSENSUS²⁵⁾에서 이뇨제, 디기타리스, enalapril을 복용한 군의 6개월 생존율이 74% 이고 이뇨제, 디기타리스만 복용한 군에서 생존율은 56% 로써 enalapril 치료군에서 증상이 호전되었으며 enalapril 치료군의 치사율이 비치료군에 비하여 훨씬 낮았다²⁶⁾(16% : 61%). CONSENSUS 연구에서의 성적으로 보아 enalapril 치료군의 사망율이 이뇨제, 디기타리스 치료군에 비하여 치사율이 훨씬 낮았다는 것을 확인시켜 주었다.

SOLVD²⁷⁾, VHeFT-I²⁵⁾ 그리고 VHeFT-II²⁸⁾ 연구에 의하면 혈관 확장제 치료로써 심부전증 환자의 생존율이 향상 되었으며 ACE 억제제가 nitrate와 hydralazine 병합요법보다 우수함을 입증하였다.

ACE 억제제는 K 농도를 상승시키므로 유의하여 사용해야 한다²⁹⁾. 이뇨제를 사용하였던 환자에서 ACE 억제제를 사용하면 저혈압이 심하게 나타나므로 용량을 반으로 줄이고 관찰을 하면서 용량을 올리는 것이 좋다.

만성 중증 울혈성 심부전증 환자에 대한 ACE 억제제의 효과를 발표한 여러 학자들 대부분은 ACE 억제제의 사용에 대한 긍정적 반응을 나타냈으며, 장기간 투여시 대조군에 비하여 치사율이 낮아진다고 하였다.

Davies 등³⁰⁾은 울혈성 심부전증 환자에 digoxin 그리고 enalapril을 각각 단독 투여하여 병 경과, 임상증상, 좌심실기능등을 연구하였던 바 각각 단독 투여한 두군에서 유의한 차이는 없었지만 enalapril 투여군에서 digoxin군에 비하여 단기간 임상 증상이 호전 되었다고 한다.

CONSENSUS 연구¹⁴⁾에서 흉부 X-선상 심장크기가 enalapril 치료군에서는 11% 감소하였으나 대조군에서는 3.5% 작아졌었다.

저자들이 digoxin과 이뇨제에 효과가 없었던 만성 중증 울혈성 심부전증 환자에게 enalapril을 추가 투여하여 관찰한 결과는 타 학자들의 연구결과와

유사하였다.

Sharpe 등³¹⁾과 Cleland 등³²⁾은 심 ECHO도상 이완기 좌심실 내경이 3mm 정도 작아졌음을 보고하였다. 좌심실 수축시간지표와 분획 단축율은 enalapril 치료 6주후 부터 현저히 증가한다는 Eriksson 등¹⁴⁾의 연구는 Cleland 등³²⁾의 결과와 동일하였다.

Spodick³³⁾는 좌심실기능과 관계있는 좌심실 수축시간지표(STI)가 enalapril 사용군에서 향상됨을 보고하였다. Eriksson 등¹⁴⁾은 enalapril 사용전후에 심 ECHO도를 실시하여 좌심실 기능을 분석하는 것이 필요하다고 하였다.

Eriksson 등¹⁴⁾은 만성 울혈성 심부전증 환자에서 enalapril 투여 6주후 관찰한 심 ECHO도 소견에서 수축기간지표, 좌심실 구혈시간, 분획 단축율이 유의하게 증가하였다고 하였고, Davies 등³⁰⁾은 분획 단축율과 수축기 말기 좌심실 내경이 enalapril 투여 14주후에 유의하게 증가 하였다고 보고하였다.

저자들은 enalapril 추가 투여 8주후 실시하였던 심 ECHO도 소견에서 구출량 분획율, 분획 단축율, 수축기 말기 좌심실 내경, 수축기 말기 좌심실 혈액용량이 추가 투여전보다 유의하게 증가하였으며 이는 Eriksson과 Davies 등의 보고와 일치하였다.

저자들이 digoxin과 이노제 효과가 없었던 만성 중증 울혈성 심부전증 환자에게 ACE 억제제를 투여 8주후 임상증상과 심장수축기능이 호전되었음을 관찰하였지만 2년 또는 그이상 장기간 ACE 억제제를 사용하여 ACE 억제제를 사용하지 않았던 군에 비하여 치사율의 호전이 있는지를 연구하는 것이 필요하다고 사료된다.

요 약

ACE 억제제가 고혈압 치료제로써 사용된 후 현재 만성 심부전증 치료에 이용되고 있으며 특히 digoxin과 이노제에 효과를 나타내지 않는 환자들에게 enalapril을 투여하고 있다.

저자들은 1991년 2월부터 1991년 11월까지 digoxin과 이노제에 효과가 없었던 만성 중증 울혈성 심부전증 환자 47예에게 enalapril 2.5mg 1일 2회 추가 투여전 그리고 2개월후에 심 ECHO도, 혈청 화학 반응검사, 심전도, 흉부 X-선 및 임상증상을

비교 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Enalapril 2.5mg 1일 2회 투여 2개월후에 호흡곤란, 간비대, 경정맥 확장, 기침, 부종, 심계항진, 흉부불쾌감, 빈맥 등이 호전되었다.

2) Enalapril 투여 2개월후에 흉부 X-선상 심비대, 폐부종 소견, 혈청 creatinine, GOT, GPT 상승이 호전되었다.

3) Enalapril 투여 2개월후 심 ECHO도 소견에서 수축기 말기 좌심실 내경, 분획 단축율, 수축기 말기 좌심실 혈액용량, 구출량 분획 및 좌심실 구혈시간이 유의 있게 증가하였다($P<0.05$).

이상의 결과를 보아 디곡신과 이노제에 효과가 없었던 만성 중증 울혈성 심부전증 환자 치료에 ACE 억제제가 효과가 있었으므로 향후 2년정도 장기간 사용한 후 비사용군에 비하여 사용군에서 치사율이 감소하는지를 연구하고자 한다.

References

- 1) Braunwald E : *The Heart Disease*. 4th Ed. P 496, Philadelphia, W B Saunders Co. 1992
- 2) Hurst JW, Schlant RC : *The Heart*. 7th Ed. P 437, New York, McGraw Hill Co. 1990
- 3) Merrill AJ, Morrison JR, Brannon EG : Concentration of renin in renal venous blood in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 1 : 468-472, 1946
- 4) Gross DM, Sweet CS, Yem EH : Effect on N-(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl-L-Ala-L-Pro and its ethylester(MK-421) in angiotensin converting enzyme in vitro and angiotensin I pressor response in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 216 : 552-7, 1981
- 5) DiCarlo L, Chatterjee K, Parmley WW : Enalapril : A new angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic heart failure. Acute and chronic hemodynamic evaluations. *J Am Coll Cardiol* 2 : 865, 1983
- 6) Kramer BL, Massie MB, Topic N : Controlled trial of captopril in chronic heart failure : a rest and exercise hemodynamic study. *Circulation* 67 : 807-16, 1983
- 7) Sharpe ND, Murphy J, Coxon R, Hannan S : Enalapril in patients with chronic heart failure : a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Circulation* 70 : 271-8, 1984

- 8) Packer M, Lee WH, Yushak M, Medina N : *Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. NEJM* 315 : 847-53, 1981
- 9) The CONSENSUS Trial Study Group : *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure : results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival study (CONSENSUS). NEJM* 316 : 1429-35, 1987
- 10) Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD : *Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. Ann Intern Med* 106 : 346-54, 1987
- 11) Powers ER, Chiaramida A, DeMaria AN : *A double-blind comparison of lisinopril with captopril in patients with symptomatic congestive heart failure. J Cardiovasc Pharmacol* 9 : S82-S8, 1987
- 12) Cannon PS and the Captopril Multicenter Research Group : *A placebo controlled trial of captopril in refractory congestive heart failure. J Am Coll Cardiol* 2 : 755-63, 1983
- 13) Chatterjee K, DeMarco T : *Systemic and coronary hemodynamics and pharmacodynamics of enalapril and enalaprilat in congestive heart failure. Drugs* 39(supp) : 29, 1990
- 14) Eriksson SV, Offstad J, Kjekshus J : *M-mode echocardiography in patients with severe congestive heart failure. Drugs* 39(supp) : 43, 1990
- 15) Giles TD, Katz R, Sullivan JM : *Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors : A randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. J Am Coll Cardiol* 13 : 1240, 1989
- 16) Dickstein K, Soyland E, Gundersten T, Abrahamson AM, Kjekshus J : *Acute and chronic hemodynamic effects of enalapril in congestive heart failure. International Journal of Cardiology* 6 : 445-456, 1984
- 17) Massie BM, Kramer BL, Topic N : *Long-term captopril therapy for chronic congestive heart failure. Am J Cardiol* 53 : 1316, 1984
- 18) De Marco T, Daly PA, Liu M, Kayser S, Parmley WW : *Enalaprilat, a new parenteral angiotensin converting enzyme inhibitor : rapid changes in systemic and coronary hemodynamics and humoral profile in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology* 9 : 1131-1138, 1987
- 19) Kromer EP, Riegger, GAJ, Liebau G, Kochsiek K : *Effectiveness of converting enzyme inhibition (enalapril) for mild congestive heart failure. Am J Cardiol* 57 : 459, 1986
- 20) McGrath BP, Arnold L, Matthews PG : *Controlled trial of enalapril in congestive cardiac failure. Br Heart J* 54 : 405, 1985
- 21) Creager MA, Massie BM, Faxon DP : *Acute and long-term effects of enalapril on the cardiovascular response to exercise and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol* 6 : 163, 1985
- 22) Stone CK, Uretsky BF, Linnemeier TJ : *Congestive heart failure : Hemodynamic effects of lisinopril after long-term administration in congestive heart failure : Am J Cardiol* 63 : 567, 1989
- 23) Uretsky BF, Shaver JA, Liang CS : *Lisinopril for severe congestive heart failure. Am J Cardiol* 63 : 8 D, 1989
- 24) Brilla CG, Kramer B, Hoffmeister HM : *Low-dose enalapril in severe chronic heart failure. Cardiovasc. Drugs Ther* 3 : 211, 1989
- 25) Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S : *Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. NEJM* 314 : 1547, 1986
- 26) Swedberg K, Kjekshus J : *Effect of enalapril on mortality in congestive heart failure. Follow-up survival data from the CONSENSUS trial. Drugs* 39 : 49, 1990
- 27) The SOLVD investigators : *Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. NEJM* 325 : 293, 1991
- 28) Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S : *A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. NEJM* 325 : 303, 1991
- 29) Packer M, Lee WH : *Provocation of hyper- and hypokalemic sudden death during treatment with and withdrawal of converting-enzyme inhibition in severe chronic congestive heart failure. Am J Cardiol*

57 : 347, 1986

- 30) Davies RF, Beanlands DS, Boisvert G : *Enalapril versus Digoxin in patients with congestive heart failure. JACC 18 : 1602, 1991*
- 31) Sharpe DN, Murphy J, Coxon R, Hannan S, Enalapril in patients with chronic heart failure : *a placebo-controlled randomised double blind study. Circulation 70 : 271-278, 1984*
- 32) Cleland JGF, Dargie HJ, Ball SG, Effects of enalapril in heart failure : *a double blind study of effects on exercise performance. renal function. Hormones and metabolic state. Br Heart J 54 : 305-312, 1985*
- 33) Spodick DH, Doi YL, Bishop RL, Hashimoto T, Systolic time intervals reconsidered. Reevaluation of the preejection period : *absence of relation to heart rate. Am J Cardiol 53 : 1667-1670, 1984*