

경증 및 중등도 본태성고혈압 환자에서 Cilazapril의 강압효과에 관한 연구

한양대학교 의과대학 내과학교실

김정현 · 김경수 · 임헌길 · 이방헌 · 이정균

= Abstract =

A Clinical Study on the Anti-hypertensive Effect of Cilazapril in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension

Jeong Hyun Kim, M.D., Kyung Soo Kim, M.D., Heon Kil Lim, M.D.,
Bang Hun Lee, M.D., Chung Kyun Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University Medical College, Seoul, Korea

Background : In order to investigate the efficacy and safety of cilazapril, a recently developed angiotensin converting enzyme inhibitor, a clinical study was performed in the patients with mild to moderate essential hypertension.

Methods : The study subject consisted of 31 patients with diastolic blood pressure of 95 mmHg-115mmHg (mean age : 56.0 ± 8.1 years, 16 males and 15 females). Cilazapril was administered orally in a daily dose of 2.5mg-5.0mg Q.D. for 8 weeks. During cilazapril medication, anti-hypertensive efficacy, side effects and laboratory changes were monitored.

Results : Cilazapril decreased blood pressure from baseline value of $162.2 \pm 4.7/98.4 \pm 2.8$ mmHg to $144.6 \pm 10.0/89.7 \pm 5.7$ mmHg after 4weeks of medication ($P < 0.05$) and $138.2 \pm 4.5/87.8 \pm 4.0$ mmHg after 8 weeks of medication ($P < 0.05$). Heart rate change was not significant ($72.3 \pm 4.7/\text{min}$ vs $71.7 \pm 3.6/\text{min}$). Body weight change was not significant (66.6 ± 9.8 Kg vs 66.8 ± 9.9 Kg). There were no significant changes in blood chemistry and hematologic examination except mild elevation of alanine transaminase and serum creatinine values but these data were within normal ranges. The side effects were dry cough (4 case, 12.9%), headache (2 case, 6.4%), indigestion (1 case, 3.2 %) and dry mouth (1 case, 3.2 %). One patient dropped out due to severe dry cough but others were mostly mild in nature.

Conclusions : Cilazapril 2.5mg-5.0mg once daily regimen was effective and well tolerated in patients with mild to moderate essential hypertension

KEY WORDS : Essential · Hypertension · Cilazapril.

서 론

고혈압의 치료에 있어서 이상적인 약제는 강압

효과가 확실하고, 부작용이 적고, 복용하기가 간편하여 환자의 순응도가 높아야 하며, 거의 평생 투여하게 되므로 경제적으로도 타당성이 있어야

한다. 이러한 원칙에 입각하여 1988년 이전까지는 세계보건기구에서 추천한 고혈압치료의 단계적요법에 근거하여 일차 선택약제로 thiazide계 이뇨제와 베타차단제등을 지목하였으나 최근 들어서는 이들의 부작용이 심하고, 새로운 약제들이 개발되고 있어 일차 선택약제들이 바뀌어가고 있는 실정이다. 즉 Angiotensin Converting Enzyme(이하 ACE) 억제제, 칼슘길항제등을 1차 선택약제로 선호하는 경향이다¹⁾.

ACE 억제제는 최근 임상에서 가장 각광을받고 있는 고혈압치료제로써 captopril이 대표적이며²⁾³⁾ 이는 다른 약제에서 흔히 나타나는 지질대사의 장애가 없고, 기립성 저혈압이 없는 등 중대한 부작용이 거의 없어 매우 긍정적인 반응을 얻고 있다. 그러나 가격이 비싸고, 작용기간이 짧으며, 마른기침등의 부작용등이 있어 이들을 개선키 위한 새로운 ACE 억제제등이 개발되고 있다⁵⁾⁶⁾⁷⁾. Cilizapril은 최근 새로이 개발된 sulfhydryl기가 없는 ACE 억제제로 외국에서는 부작용이 적고 강압효과가 탁월하다고 보고⁸⁾된 바 있으나, 국내 환자들에게는 적용해 본 경우가 드물다⁹⁾. 이에 저자들은 경증 및 중등도의 본태성 고혈압환자에서 cilizapril 단독투여의 강압효과 및 임상적 안정성을 알아보기 위하여 다음과 같은 연구를 시행하고 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

한양대학병원 내과외래에 내원하여 경증 및 중등도의 본태성 고혈압으로 진단받은 환자중 좌위 확장기혈압(Korotkoff 제 5기 기준)이 95~115 mmHg인 환자중 본 임상연구에 동의한 사람을 대상으로 하였다. 기존에 항고혈압 약제를 복용하고 있던 환자는 2주동안 위약(placebo)을 투여한후 상기 기준에 해당하는 경우 그 대상에 포함시켰다. 임신수유부, 최근 수개월내에 뇌졸중 또는 심근경색증의 기왕력이 있는 환자, 신장기능장애 및 신혈관 협착이 있는환자, 복수등 간질환이 있는환자 및 18세이하인 환자 등은 연구대상에서 제외하였다.

2. 방 법

혈압측정은 적어도 10분이상 안정을 취한후 좌

위에서 시행하였으며, 투약은 cilizapril 2.5mg을 저녁자기전에 하루 1회씩 복용토록하였고, 관찰기간은 총 8주간 이었다. 투약후 4주째에도 좌위 확장기 혈압이 90mmHg 이하로 유지되지 않은 경우에는 용량을 5.0mg으로 증량하여 나머지 4주간을 투여하였다. 혈압측정 및 맥박수의 변화는 처음 내원시, cilizapril 투여 시작전, 투여후 4주 및 투여후 8주째에 기록하였다. 투여기간동안 내원시마다 부작용의 유무를 문진으로 확인하였고, 검사실 검사로는 혈색소치, 백혈구수, 중성백혈구분율, 혈소판수, alkaline phosphatase, AST(aspartate transaminase), ALT(alanine transaminase), BUN(blood urea nitrogen), 혈청 creatinine, 혈청 칼륨치를 약물투여전과 약물투여 8주째에 검사하여 비교하였다. 체중은 대상환자 선별시와 약물투여 마지막날에 측정하였다. 기타 혈압에 영향을 줄수 있는 약물은 cilizapril 투여 전기간 동안 투여중지 하였다.

3. 통계처리

모든 통계자료는 평균±표준편차로 표시하였고, 유의성 검정은 paired t-test 이용하였으며 $P<0.05$ 인 경우 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

총 33명의 환자를 대상으로 약제를 투여하였으며 계속추적관찰이 안된 2명과 마른기침으로인하여 투약을 중단한 1명을 제외한 30명을 대상으로 약제의 강압효과에 대한 평가를 하였으며, 부작용 관찰에 대해서는 약을 중단한 1명을 포함한 31명을 대상으로하였다. 대상환자는 남자 16명, 여자 15명이었고, 평균 연령은 56.0 ± 8.1 세 이었다(표 1). 기존에 다른 항고혈압 약제를 투여 받았던 환자가 18명, 처음으로 경증 및 중등도의 고혈압으로 진단받은 환자가 13명이었다.

2. 강압효과 및 맥박수의 변동

수축기 혈압은 약물투여전 162.2 ± 4.7 mmHg에서 약물투여 4주후 144.6 ± 10.0 mmHg($P<0.05$)으로, 약물투여 8주후 138.2 ± 4.5 mmHg($P<0.05$)으로 나타나 각각을 약물투여전과 비교하였을때 의미있게 하강하였다.이완기 혈압도 투여전 98.4 ± 2.8

mmHg에서 4주후 89.7±5.7mmHg(P<0.05), 8주후 87.8±4.0mmHg(P<0.05)으로 각각을 투여전과 비교하여 의미있게 하강함을 나타냈다. 맥박수는 cilazapril 투여전 72.3±4.7/min 이었으나, 약물투여 4주후 72.3±4.2/min(p=0.87) 및 8주후 71.7±3.6/min(p=0.43)으로 나타나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 1, 표 2). 체중 역시 의미있는 변화는 없었다(66.6±9.8Kg vs 66.8±9.9Kg). 총 30예의 환자중 19예에서는 약물투여 4주후 확장기혈압이 90mmHg이하로 하강하였고, 11예에서는 cilazapril 2.5mg을 투여하고 4주 후에 확장기혈압이 90mmHg이하로 유지되지않아 5.0mg으로 증량하여 투여하였다. 이중 8예에서는 다시 4주일후 확장기혈압이 90mmHg 이하로 감소되었으나, 3예(10%)에서는 90mmHg이하로 감소되지 않았다.

3. 검사실 소견의 변화

Cilazapril 투여 전후의 혈색소치, 백혈구수, 중성백혈구분율, 혈소판수, alkaline phosphatase, alanine transaminase, blood urea nitrogen 및 혈청칼륨치는 변화가 없었으나, alanine transaminase는 19.2±2.1IU/L에서 21.9±2.4IU/L로(P=0.04) 상승함을 나타냈고, 혈청 creatinine은 0.8±0.1mg/dl에서 0.9±0.1mg/dl로(p=0.04) 상승하였다(표 3).

Table 1. Patient characteristics

	Patients
Number	31
Age (year)	56.0±8.1
Sex (M : F)	16 : 15
Height (cm)	163.5±8.3
Weight (kg)	66.6±9.8

Values are mean standard deviation

Table 2. Changes of blood pressure and heart rate during cilazapril trial

	Systolic B.P. (mmHg)	Diastolic B.P. (mmHg)	Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)	Heart rate (beats/min)
Baseline	162.2±4.7	98.4±2.8	—	—	72.3±4.7
4th week	144.6±10.0*	89.7±5.7*	17.6±5.3	8.7±2.9	72.3±4.2**
8th week	138.2±4.5*	87.8±4.0*	24.0±0.2	10.6±1.2	71.7±3.6**

Values are mean standard deviation

* : p<0.05 compared to baseline

** : p>0.05 compared to baseline

B.P. : blood pressure

△Systolic : difference of systolic BP between baseline, 4th week and 8th week

△Diastolic : difference of diastolic BP between baseline, 4th week and 8th week

4. 부작용

대상환자 31명중 마른기침을 호소한 환자가 4명(12.9%)으로 가장 많았고, 두통 2명, 소화불량 1명, 구강건조 1명등이 있었다. 마른기침을 호소한 환자중 1명은 그 정도가 심하였으며 일상생활에 불편함을 느끼었고, 혈압의 하강도 나타나질 않아 cilazapril 의 투여를 중지하였다. 기타 다른 경우에는서는 일상생활에 지장을 줄만한 정도의 부작용은

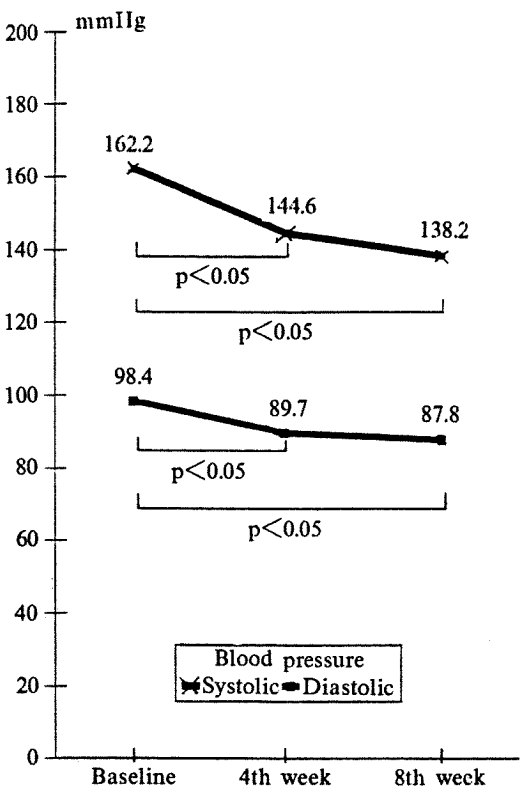


Fig. 1. Blood pressure changes during cilazapril trial.

Table 3. Changes of laboratory data during cilazapril trial

	Baseline	8th week	P-value
Hb(gm%)	14.1±1.4	14.2±1.3	NS
WBC(/mm ³)	7,120±325	6,827±104	NS
Neutrophil(%)	52.9±6.7	51.4±5.8	NS
Platelet (10,000/mm ³)	23.5±3.6	23.6±2.3	NS
AST(IU/L)	23.2±2.7	22.7±2.5	NS
ALT(IU/L)	19.2±2.1	21.9±2.4	0.04
Alk-phosphatase (IU/L)	81.6±3.3	86.0±3.6	NS
BUN(mg/dl)	15.2±3.3	15.1±2.5	NS
Creatinine(mg/dl)	0.8±0.1	0.9±0.1	0.04
Potassium (mEq/L)	4.0±0.1	4.0±0.4	NS

Values are mean standard deviation

Hb : hemoglobin

WBC : white blood cell

AST : aspartate transaminase

ALT : alanine transaminase

Alk-phosphatase : alkaline phosphatase

BUN : blood urea nitrogen

NS : not significant

Table 4. Side effects during cilazapril trial

	Number of patients(%)
Dry cough	4(12.9%)
Headache	2(6.4%)
Indigestion	1(3.2%)
Dry mouth	1(3.2%)

아니었다(표 4).

고 안

국내에서도 최근 고혈압의 유병율이 점점 높아져가고 있어 이에 대한 적절한 치료가 중요한 문제로 대두되고 있다. 그러나 과거에 개발되었던 여러 가지 고혈압 치료제들은 대사 및 심혈관계에 적지않은 부작용을 초래해 왔다¹⁰⁾¹¹⁾. 고혈압 치료제중 대표적인 thiazide 이뇨제¹²⁾나 교감신경차단제¹³⁾들도 강압효과는 뚜렷하였으나 다양한 부작용으로 인하여 순응도가 떨어지는 것이 가장 큰 문제점이었다. 이에 1970년대 말에 개발된 ACE억제제인 captopril은 고혈압환자에서 단독 또는 복합투여로서 우수한 강압효과를 나타내고²⁾³⁾⁴⁾ 비교적

부작용도 적어 고혈압 및 심부전치료의 새로운 약제로 관심의 대상이 되고 있다.

ACE 억제제는 신체 내에서 혈압에 큰 영향을 끼치는 생리학적 조절기구인 renin-angiotensin-aldosterone 계를 저해하여 혈압강하 효과를 나타내고 있다. Renin은 신장에서 분비되어 혈액내의 angiotensinogen을 활성화시켜 angiotensin I으로 전환시키며, 이 angiotensin I은 ACE에 의해서 가장 중요한 octapeptide 인 angiotensin II로 전환된다¹⁴⁾¹⁵⁾. Angiotensin II는 직접 신세동맥 및 말초혈관을 수축시키고, 신장에서 나트륨 재흡수를 촉진하는 aldosterone의 분비를 촉진시켜 체액을 팽창시키고, 중추성 교감신경계를 흥분시킴으로써 혈압을 상승시키는 효과를 나타낸다. 따라서 ACE 억제제는 angiotensin II를 감소시킴으로써 혈압강하 작용을 나타낸다. 한편 kallikrein-kinin계에서 kininase는 혈관확장작용이 있는 bradykinin을 분해 하는 효소로서 ACE와 구조적으로 유사하여 ACE 억제제에 의하여 kininase도 일부 그 활성도가 저하되어 혈압강하작용을 나타낸다. 그 외에도 혈장내 prostaglandin E₂의 상승에 의한 혈관확장작용¹⁶⁾ 등도 ACE 억제제의 혈압강하 기전으로 설명되고 있다. Sulfhydryl기를 갖고 있지 않는 ACE 억제제인 cilazapril (RO 31-2848, mono ethylester)는 그 자체의 활성도는 매우 약하나 생체내에서 신속히 가수분해되어 활성형인 cilazaprilat로 전환되어 강하고 경쟁적인 ACE 억제작용을 나타낸다¹⁷⁾. Cilazapril은 경구투여후 신속하고 거의 완전히 흡수되어 약 1시간후에 최고혈중 농도에 도달되며 이후 약 1.5~2시간후에 활성형인 cilazaprilat의 농도가 최대가 된다. Cilazapril 경구투여에 따른 cilazaprilat의 생체 이용율은 약 80%이다. 이는 captopril의 65%와 유사하고 enalapril의 40% , lisinopril의 25% 에 비해 월등히 우수하다¹⁸⁾¹⁹⁾. Cilazapril의 최대효과는 경구투여후 약 2~4시간 사이에 나타난다. 이는 biphasic한 양상으로 나타나 개시 반감기는 1.5시간이고 최종반감기는 cilazaprilat와 조직중의 ACE와의 결합으로 인해 30~50 시간으로 증가되어 투여후 24시간동안 충분한 혈중농도가 유지되며, 특히 ACE 억제효과는 60~80%로 유지된다. 최대 강압효과는 혈압이 가장 높아지는 오전 각성시 활동시간대에 확인되었다. 한편 혈압이 저하되는 야간 수면중의 혈압강하의

폭은 작아져서 과도한 강압은 확인되지 않았다. 배설은 주로 신장을 통해 행해지므로 신장기능이 감소된 65세 이상의 노인환자에서는 최고 혈중농도에 빨리 도달하고 청소율이 감소한다. 또 신부전환자에서 cilazapril의 청소율과 크레아티닌 청소율이 상당히 감소한다. Cilazapril 투여기간중 수축기 및 확장기 혈압은 현저히 감소되고, 체위성 저혈압은 거의 일으키지 않으며 심박동수의 유의한 변화도 관찰되지 않았다고 보고⁸⁾ 하고있다. 혈청 전해질 농도의 변화도 관찰된 바 없다²⁰⁾.

본 연구에서는 cilazapril 2.5mg을 1일1회 자기전에 투여하고 혈압은 오전 10시경에 측정하여 총 30예중 19예에서는 투약 4주후 확장기 혈압이 90 mmHg 이하로 하강하였으며, 11예에서는 cilazapril을 5.0mg으로 증량후 확장기 혈압이 90 mmHg이하로 떨어졌으나, 3예 (10%)는 확장기 혈압이 90mmHg이하로 저하되지 않았다. 증도에 투약을 포기한 1예는 생활에 불편을 초래할 정도의 마른 기침의 발현과 아울러 혈압의 강하도 나타나지 않아 cilazapril의 투약을 중단하고 다른 혈압강화제로 대체하였다. 이상의 소견으로 볼때 cilazapril의 유효용량은 한국인에서는 하루 2.5mg~5.0mg으로 생각되며 이는 Sanchez등⁸⁾이 보고한 하루 5.0mg~10.0mg 보다는 적은용량이다. 송등²⁾의 보고에 의하면 본태성 고혈압환자에서 ACE억제제인 captopril을 단독투여하여 66.6%에서 확장기 혈압을 90 mmHg이하로 저하시킬 수 있었다고 한것과 본 연구 결과를 비교할 때, cilazapril은 captopril보다는 강압효과가 우수하나 Dunn등²¹⁾이 보고한 enalapril의 강압효과 87%와는 비슷한 소견을 보였다. 본 연구에서 cilazapril투여중 맥박수의 변화는 없었다. 이는 captopril⁴⁾이나 enalapril²²⁾의 연구와도 일치하는 소견이다.

Cilazapril 투여에 의한 검사실 소견상의 변화를 보면 간기능 검사상 alanine transaminase가 의미 있게 상승하였는데 정상치의 범주를 넘지는 않았다. Captopril의 경우 transaminase의 상승을 보고한 경우가 있으나 다른 종류의 ACE 억제제에서 transaminase 상승을 보고 한 경우는 없었다. Alkaline phosphatase의 경우도 한등⁹⁾의 보고외에는 cilazapril로 인한 alkaline phosphatase 상승을 보고 한 경우가 없었다. 그러나 간기능검사의 이상을 보고한

경우는 대부분이 국내에서 보고된 경우들이어서 국내의 간염 유병율이 다른나라에 비해 높은것이에 영향을 끼치는 것으로 생각된다.

중성구 결핍증은 captopril 투여시 보고²³⁾ 된 경우가 있는데, sulfhydryl기가 없는 cilazapril에는 이러한 보고가 없었다.

Cilazapril 투여에 의한 부작용으로는 다른 ACE 억제제 에서와 마찬가지로 약물 투여후 상기도 감염등의 특별한 원인없이 나타나는 객담이 동반되지 않는 마른 기침이 문제인데²⁴⁾²⁵⁾, 본 연구에서도 31명중 4명(12.9%)에서 관찰되었고 이는 Israili등²⁶⁾의 5~20%, 김등⁷⁾의 18.9% 한등⁹⁾의 20%와 비슷하였다. 그러나 Inman등²⁷⁾이 약 14,000명을 대상으로 한 연구에서는 3%로 나타나 투여 대상수에 따른 기침 발현빈도의 현저한 차이를 볼 수 있었다. 즉 cilazapril 투여에 대한 기침의 발현은 투약을 중단해야할 정도의 부작용은 아니나 더 많은 환자를 대상으로 한 지속적인 연구가 필요하다고 본다. 그 외 ACE억제제 투여시 일반적으로 나타나는 두통, 현훈, 피로, 오심등이 보고 되었으나 그 빈도는 매우 적으며 본 연구에서 나타난 두통 소화불량 및 구강 건조등도 매우 경미하였다.

요 약

연구배경 :

경증 및 중등도의 본태성 고혈압환자에서 최근 개발된 ACE억제제의 하나인 cilazapril을 투여하여 이의 강압효과와 안정성을 평가하고자 하였다.

연구방법 :

한양대학병원 내과외래로 내원한 확장기혈압이 95mmHg~115mmHg인 본태성 고혈압환자 31명을 대상으로 하루 cilazapril 2.5mg~5.0mg을 8주간 경구투여하고 혈압 및 맥박수의 변화, 부작용의 유무, 일반혈액 검사 및 생화학적 검사 등을 시행하였다.

결 과 :

1) 수축기 혈압은 약물투여전 162.2 ± 4.7 mmHg에서 약물투여 4주후 144.6 ± 10.0 mmHg ($P < 0.05$)으로, 약물투여 8주후 138.2 ± 4.5 mmHg ($P < 0.05$)으로 나타나 각각을 약물투여전과 비교하였을때 의미있게 하강하였다. 이완기 혈압도 투여전 $98.4 \pm$

2.8mmHg에서 4주후 89.7±5.7mmHg(P<0.05), 8주후 87.8<4.0mmHg(P<0.05)으로 각각을 투여전과 비교하여 의미있게 하강함을 나타냈다.

2) 맥박수는 cilazapril 투여전 72.3±4.7/min 이었으나, 약물투여 4주후 72.3±4.2/min(p=0.87) 및 8주후 71.7±3.6/min(p=0.43)으로 나타나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

3) 총 30예의 환자중 19예에서는 약물투여 4주후 확장기혈압이 90mmHg이하로 하강하였고, 11예에서는 cilazapril 2.5mg을 투여하고 4주 후에 확장기혈압이 90mmHg이하로 유지되지않아 5.0mg으로 증량하여 투여하였다. 이중 8예에서는 다시 4주후 확장기혈압이 90mmHg 이하로 감소되었으나, 3예(10%)에서는 90mmHg이하로 감소되지 않았다.

4) 검사실소견상 alanine transaminase 및 혈청 creatinine이 약간 상승하였으나 정상범위 이내의 상승이었고,그외 다른 혈액학적 및 생화학적 검사상에 약물투여 전후로 유의한 차이는 없었다.

5) 부작용은 31명중 마른기침이 4명(12.9%)으로 가장 많았고, 두통 2명, 소화불량 1명 및 구강건조 1명 이었다.마른기침을 호소한 환자중 1명은 그 정도가 심하여 투약을 중단하였다.

결 론 :

Cilazapril은 경증 및 중등도의 본태성고혈압 환자에서 비교적 안전하게 혈압을 강하시킬수 있는 효과적인 약물로 사료된다. 그러나 기침등의 부작용에 대해서는 향후 보다 많은 환자를 대상으로한 관찰이 필요하다고 본다.

Reference

- 1) The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 148 : 1023, 1988
- 2) 송관규 · 박창규 · 오동주 · 노영무 : 경증및 중등도 고혈압에서 Captopril 소량요법의 강압효과. 대한내과학회잡지 34 : 226, 1988
- 3) 정명호 · 신순철 · 양승진 · 박상진 · 김승관 · 조정관 · 박종춘 · 강정채 : 고혈압환자에서 Captopril 효과에 관한 임상적 연구. 순환기 18 : 239, 1988
- 4) 성천모 · 이재용 · 경춘숙 · 김동찬 · 이수영 · 이계희 · 최상전 · 손인 · 박성훈 : Captopril의 강압

- 효과에 관한 임상적 연구. 순환기 20 : 819, 1990
- 5) 손주현 · 정성수 · 최영춘 · 김정현 · 임현길 · 이방현 · 이정균 : Enalapril의 항고혈압효과에 대한 임상적 고찰. 순환기 18 : 431, 1988
- 6) 배종화 · 강홍선 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 : 본태성 고혈압 환자에서 Perindopril의 강압효과 및 안전성에 관한연구. 순환기 21 : 337, 1991
- 7) 김영훈 · 박창규 · 서홍석 · 심완주 · 오동주 · 박정의 · 노영무 : 본태성 고혈압에서 Delapril 단독요법의 효과. 순환기 22 : 844, 1992
- 8) Sanchez RA, Traballi CA, Barclay CA, Gilbert HB, Muscara M, Giannone C, Moledo LI : Antihypertensive, enzymatic and hormonal activity of cilazapril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with mild to moderate essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 11 : 230, 1988
- 9) 한대석 · 최규현 · 최우창 · 하성규 · 이호영 · 이웅구 : 경증 및 중등도 고혈압 환자에서 Cilazapril 단독투여의 강압효과에 관한 연구. 순환기 21 : 764, 1991
- 10) Ames RP, Hill P : Evaluation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. Am J Med 61 : 748, 1976
- 11) Day JL, Simpson N, Metcalfe J, Page RL : Metabolic consequences of atenolol and propranolol in treatment of essential hypertension. Br Med J 1 : 77, 1979
- 12) Tarazi RC, Djustan HP, Edward D : Long term thiazide therapy in essential hypertension. Circulation 41 : 709, 1970
- 13) 이옥찬 · 윤석진 · 김지훈 · 장대국 · 김종필 · 김경수 · 김정현 · 임현길 · 이방현 · 이정균 : Celiprolol의 강압효과에 관한 임상적 연구. 순환기 22 : 838, 1992
- 14) Douglas W : polypeptides-angiotensin, plasma kinins and the others, In The Pharmacologic Basis of Therapeutics. Alfred Goodman Gilman, Goodman LS and Gilman A, 7th Ed. P639-659, New York, Macmillan Publishing Co., 1985
- 15) Haber E, Ceulson W : Renin-angiotensin system, In Hypertension. Onest J, Kuchel O, 2nd Ed. P 177-178, New York, Mc Graw Hill Co., 1983
- 16) Swartz SL, Williams GH : Angiotensin converting enzyme inhibition and prostaglandins. Am J Cardiol 49 : 1405, 1982
- 17) Natoff IL, Nixon Js, Francis RJ, Klevans LR, Bre-

- weta M, Budd J, Patel AT, Wegner J, Worth E : *Biologic properties of the angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril*. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 : 569, 1985
- 18) Todd PA, Goak : *Enalapril-an update of its pharmacologic properties and therapeutic use in congestive heart failure*. *Drugs* 37 : 141, 1989
 - 19) Lancaster SG, Todd PA : *Lisinopril-a preliminary review of its pharmacologic properties in hypertension and congestive heart failure*. *Drugs* 35 : 646, 1988
 - 20) Swainson C, Walker R : *Comparison of the effect of cilazapril on renal function in hypertensive patients with normal and abnormal renal function*. *New Zealand Med J* 7 : 638, 1986
 - 21) Dunn FG, Oigman W, Veutura HD, Messerli FG, Korbrin I, Frohlich ED : *Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension*. *Am J Cardiol* 53 : 104, 1984
 - 22) Mondal BK, Strouthidis TM, Cameron A, Ranasi-nha KW, Mannering D, Long C : *Enalapril in the longterm treatment of elderly hypertensives*. *Nephron* 55 : 96, 1990
 - 23) Joken DI, Jeane MV : *Safety profiles of the angiotensin converting enzyme inhibitors—captopril and enalapril*. *Am J Med* 81 : 46, 1986
 - 24) Gibson GR : *Enalapril induced cough*. *Arch Intern Med* 149 : 2701, 1989
 - 25) Coulter DM, Edwards IR : *Cough associated with captopril and enalapril*. *Br Med J* 294 : 1521, 1987
 - 26) Israili ZH, Hall WD : *Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A review of literature and pathophysiology*. *Am C of Physicians* 117 : 234, 1992
 - 27) Inman WH : *Post marketing surveillance of enalapril*. *Br Med J* 297 : 826, 1988