

본태성 고혈압 환자에서 Fosinopril 단독투여의 강압 효과에 관한 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실
남수연 · 조재화 · 신준한 · 권혁문 · 장양수 · 김현승

= Abstract =

A Clinical Study on the Anti-hypertensive Effect of Fosinopril in Essential Hypertensive Patients

Su Youn Nam, M.D., Jae Hwa Cho, M.D., Joon Han Shin, M.D.,
Hyuck Moon Kwon, M.D., Yang Soo Jang, M.D., Hyun-Seung Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

In order to investigate the efficacy and safety of oral fosinopril, a new phosphorus containing angiotensin converting enzyme inhibitor, a single dose of 10 to 20mg was administered in 23 hypertensive patients with diastolic blood pressure above 95mmHg and all other anti-hypertensive agents were not administered during 4 weeks of study. Blood pressure and heart rate were measured on the 2nd and 4th week of therapy. The complete blood count with platelet count, blood chemistry by SMA-12 and serum electrolytes were performed at the beginning and 4th week of therapy. The urinalysis and electrocardiography were performed at the beginning and 4th week of therapy. Any kinds of side effects were actively questioned by the examining physicians.

The following results were obtained :

- 1) At the beginning and 4th weeks of therapy, the average systolic and diastolic pressure were $170.0 \pm 17.6/101.6 \pm 6.1$ mmHg, $142.7 \pm 15.1/87.3 \pm 6.7$ mmHg respectively. The systolic and diastolic blood pressure were declined statistically significantly ($p < 0.05$) throughout the period of treatment and diastolic blood pressure of all subjects except 3 patients (86%) was maintained below 90mmHg after 4th week of treatment.
- 2) There was no significant change in the pulse rate before and after therapy.
- 3) There were no significant changes in blood chemistry, serum electrolytes, hematologic findings, urinalysis and electrocardiographic findings.
- 4) Side effects were developed in 5 patients (23%) with dry cough, 3 patients (13%) with headache and 2 patients with facial edema but side effects were mostly mild in nature without potentially serious episodes.

These results suggested that antihypertensive therapy with once - daily fosinopril was effective and well tolerated in essential hypertensive patients.

KEY WORDS : Fosinopril · Hypertension.

서 론

고혈압의 초기에는 임상 증상이 거의 없기 때문에 치료를 소홀히 하기 쉬운데, 이때 치료를 하지않고 장기간 방치하게 되면 중요장기인 심장,신장, 중추신경계 및 말초 동맥에 치명적인 손상을 초래하게 된다¹⁾. 따라서 정상혈압을 유지하기 위해 식염 섭취의 제한, 체중조절등의 일반요법과 함께 가장 확실한 방법으로서 약물요법이 시행되어져 왔다²⁾.

고혈압의 약물요법은 환자가 거의 일생동안 치료를 해야하므로 강압효과가 확실하면서 부작용이 적고 투약중에 안락한 생활을 유지할 수 있어야 환자의 약제에 대한 순응도가 높아진다³⁾. 이전부터 사용되어온 thiazide계 이뇨제의 투여시에는 고뇨산혈증 및 저칼륨증이 초래된다고 알려져 있으며⁴⁾ beta 차단제는 서맥, 고도의 방실차단(AV block), 심부전등의 심장질환자나 기관지 천식같은 폐질환에서 사용이 제한되고 고지방혈증을 야기시킨다는 것이 보고된 바 있다^{6,7)}.

이러한 관점에서 Angiotensin Converting Enzyme (이하 ACE)억제제는 angiotensin I에서 angiotensin II로의 전환을 억제하는 작용외에도 혈중 prostaglandin 상승에 의한 혈관확장⁸⁾을 비롯한 다양한 기전에 의하여 강압효과를 보이는 반면에 기립성 저혈압을 비롯한 심혈관계 및 대사성 부작용이 적음이 알려지면서⁹⁾ renin이 높지 않은 고혈압에서도 다른 항고혈압제의 병용없이 단독으로 고혈압치료에 사용 되어왔다¹⁰⁾.

Fosinopril은 가장 최근에 개발된 phosphorus를 함유하는 ACE 억제제로서 부작용이 적으며 강압효과가 탁월하다고 보고된 바 있어¹¹⁾ 저자들은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 fosinopril 단독투여로 강압효과 및 안정성에 대해 임상적 관찰을 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

연세대학교 의과대학부속 영동세브란스병원 내과 외래에 내원하여 확장기 혈압이 95mmHg 이상인 본태성 고혈압 환자를 대상으로 하였으며 이들

중 기립성 저혈압의 병력을 가진 환자, 약물에 대한 과민증의 병력을 가진 환자, 임신 또는 수유중인 환자, 간기능의 이상, 협심증을 비롯한 심장질환, 뇌혈관 질환이나 혈청 크레아티닌치가 1.5mg/dl 이상의 신기능 장애가 동반되어 임상대상으로 부적합하다고 판단되는 환자를 제외한 23명을 대상으로 하였다.

평균 연령은 51.6세,남녀비는 1 : 1이었다.

2. 방 법

혈압은 내원하여 5분간 휴식을 취한후 좌위에서 2회 측정된 혈압의 평균으로 하였으며 맥박은 혈압측정과 동시에 측정하였다. Fosinopril의 구조식은 Fig. 1과 같으며 기왕에 사용하였던 약제의 영향을 배제하기 위하여 투여하기 2주 전부터 항고혈압제를 중단하고 placebo를 투여하면서 2주후 혈압을 측정하여 확장기 혈압이 95mmHg 이상인 경우 fosinopril 10mg을 아침식사전 1회 경구 투여 하였으며 2주 간격으로 혈압 및 맥박을 측정하였고, 투여 2주후의 확장기 혈압이 90mmHg 이하로 유지되지 않는 경우엔 20mg으로 증량하여 투여하였다.

placebo 투여하기전 충분한 병력을 문진하였고, 이학적 검사와 심전도를 실시 하였으며 fosinopril 투여전과 투여 4주후에 혈액학적 및 혈청 생화학적 검사와 뇨검사를 시행하였다. 투여기간중 내원시마다 부작용의 유무를 문진으로 확인 하였다.

혈액학적 검사 및 혈청 생화학적 검사는 Coulter counter system(Hialeah, Florida, U.S.A)과 SMA-12 autoanalyzer (Tarrytown, New York, U.S.A)를 이용하였고, 통계자료의 수치는 평균치 표준편차로 표시하였으며 비교분석은 student's t-test(paired)를 이용하였다.

결 과

1. 강압 효과

대상 환자 가운데 1예를 제외한 모든 예에서 4주까지 관찰 되었으며 1예는 투여 2주후에 자의로 투약을 중지하였다. Fosinopril 투여하기 전 혈압은 $170.0 \pm 17.6/101.6 \pm 6.1$ mmHg(Table 1)였고 fosinopril 10mg 투여하기 시작하여 2주 후에 측정된 혈

Table 1. Changes of Blood Pressure and Pulse Rate during Treatment with Fosinopril

	pretreatment (n=23)	2 week (n=23)	4 week (n=22)
Blood pressure(mmHg)			
Systolic	170.0± 17.6	155.7± 16.0*	142.7± 15.1 *
Diastolic	101.6± 6.1	94.4± 6.4 *	87.3± 6.7 *
Pulse rate(/min)	74.5± 8.5	74.9± 10.0	77.0± 10.3

Values are Mean± S.D.,

* : p<0.05, compared to value of pretreatment

압의 평균은 155.7±16.0/94.4±6.4mmHg로 투여 시작 하기전 혈압에 비하여 통계학적으로 유의있게 (p<0.05) 저하되었다(Table 1).

2주동안 10mg투여후에도 확장기 혈압이 90 mmHg 이상 인 16예에서는 20mg으로 증량하여 투여하였다. 투여 4주후에 3예를 제외한 모든 예(86 %)에서 확장기 혈압이 90mmHg이하로 유지되었고 전 투여 기간동안 수축기 및 확장기 혈압의 평균은 투여전에 비해 유의있게 저하되었으며(p<0.05) 투여기간이 길어짐에 따라 혈압이 더욱 저하되는 경향을 보였다.

2. 심박수에 미치는 영향

Fosinopril 투여 하기전 맥박수는 74.5±8.5/min 였고 투여 2주 후에는 74.9±10.0/min으로 변화가 없었으나 4주 후 77.0±10.3/min으로 증가된 소견 보였지만 통계학적인 의의는 없었다(p>0.05, Table 1).

3. 검사실 소견에 미치는 영향

Fosinopril의 투여가 혈액학적 검사 소견에 미치는 영향은 Table 2와 같으며 혈색소 및 헤마토크 릿은 전투여 기간동안 유의한 변화를 보이지 않았으며 백혈구 및 혈소판 수도 각각 투여 전에 비해 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05, Table

Table 2. Change of hematologic findings during treatment with fosinopril

	Pretreatment (n=23)	4 week (n=22)
Hemoglobin(g/dl)	14.6± 1.9	14.7± 1.8
Hematocrit (%)	43.2± 5.1	43.7± 5.3
White blood cell(μl)	6486± 1693	6647± 1663
platelet(x10 ³ μl)	248± 59	262± 44

Values are Mean± S.D.

2).

Fosinopril 투여 4주 후에 시행한 혈청 생화학적 검사 소견상 투여전에 비해 통계학적으로 유의한 차이를 관찰 할 수 없었다(Table 3). 혈청 sodium과 potassium의 비교에서도 유의한 차이는 없었다(Ta- ble 3). 정기적으로 뇨검사를 실시하여 투여전과

Table 3. Change of blood chemistry and electrolytes during treatment with fosinopril

	Pretreatment (n=23)	4 week (n=22)
FBS ¹ (mg/dl)	89.4± 12.3	83.7± 10.1
Urea(mg/dl)	14.1± 4.8	13.5± 5.5
Creatinin(mg/dl)	0.9± 0.2	0.9± 0.2
Uric acid(mg/dl)	5.0± 2.0	4.9± 1.5
Cholesterol(mg/dl)	199.5± 47.6	188.4± 42.1
AST ² (IU/L)	24.7± 7.2	25.2± 8.6
ALT ³ (IU/L)	23.9± 11.7	25.5± 10.7
Alk.P ⁴ (IU/L)	55.6± 15.6	46.2± 16.3
Sodium(mEq/L)	140.9± 3.6	139.1± 2.9
Potassium(mEq/L)	4.3± 0.4	4.2± 0.3

Values are Mean± S.D.,

1. Fasting blood sugar 2. Aspartate transaminase

3. Alanine transaminase 4. Alkaline phosphatase

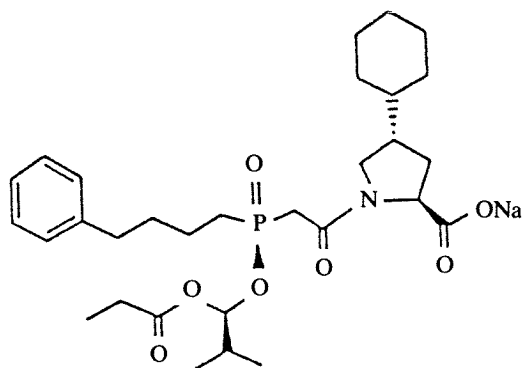


Fig. 1. Structure of fosinopril.

Table 4. Side effects during treatment with fosinopril

	Number of patient(%)
Dry cough	5 (23%)
Headache	3 (13%)
Facial edema	2 (9%)
Dizziness	1 (5%)
Indigestion	1 (5%)

비교하였으나 단백뇨 또는 혈뇨는 없었으며 심전도에는 뚜렷한 변화를 보이지 않았다.

4. 부작용

Fosinopril 투여기간 동안 가장 많이 발생한 부작용은 객담을 동반하지 않은 기침으로 5예(23%)였으며 두통 3예, 안면부종 2예였다(Table 4). 증상은 대부분 경미하여 투약을 중지한 경우는 없었다.

고 안

고혈압은 심혈관계의 합병증을 예방하기 위하여 일생동안 지속적인 치료를 요하므로 혈압강화 효과가 확실하면서 부작용이 적은 약제를 선택하고자하는 노력이 계속되어 왔다. 과거 수년간 고혈압 치료는, 첫단계로 이뇨제를 사용하고 필요에 따라 교감신경 차단제, 혈관확장제나 칼슘 차단제를 단독사용 또는 병용하는 방법을 택해왔으나 다양한 부작용으로 순응도가 떨어지는 것이 큰 단점이 되어왔다^{5,12,13}).

1977년 경구투여 가능한 ACE억제제인 captopril이 개발되어¹⁴) 고혈압 환자에서 단독 또는 복합투여로 우수한 강압효과가 보고된^{10,15}) 이후 ACE억제제의 임상적 유용성이 관심의 대상이 되어왔다. ACE억제제의 강압효과는 ACE를 길항적으로 억제하여 angiotensin II의 생성을 저하시킴으로서 말초혈관을 확장시키고, aldosterone의 합성이 저하됨에 따라 sodium의 재흡수가 저하되어 나타나는 것으로 설명되고 있다^{14,25,26}).

또한 kallikrein-kinin계에서 kinase는 혈관확장 작용이 있는 bradykinin을 분해하는 효소로 생화학적 구조상 ACE와 유사하여 ACE억제제 투여시 kinase활동도가 저하되어 혈관확장이 초래될 수 있

으며²⁷) 혈장내 prostaglandin E2의 상승에 의한 확장작용⁸), 세포내외의 potassium농도비를 상승시켜 유발되는 혈관확장 작용에 의해서도 강압효과가 초래된다고 보고되고 있어²⁸) ACE억제제의 강압효과는 다양한 작용기전에 의하여 나타나는 것으로 추정되고 있다.

Fosinopril(fosinopril sodium)은 최근에 개발된 phosphorus를 함유하는 %ACE억제제로서 경구투여후 활성형인 fosinoprilat으로 전환되어 투여 2시간 후부터 ACE활성도를 90% 이상 억제하여 강압효과를 나타낸다¹⁶).

반감기는 11.5시간으로 enalapril 11시간, lisinopril 12시간과 유사하며¹⁷) 투여 24시간 후에도 충분한 혈중농도가 유지되어 강압효과가 지속된다고 알려져 있어 하루에 한번 복용으로 충분한 강압효과를 유지할 수 있다¹⁶).

대부분의 ACE억제제가 신장으로 배설되어 신기능이 저하된 경우 배설이 지연되고 혈중내 상당한 축적이 일어날 수 있는데 비해 fosinopril의 배설은 신장과 간에서 같은비율로 동일하게 일어나며¹⁶) 신기능이 저하된 환자에서는 간으로의 배설이 증가되고 간기능이 저하된 경우 신장으로 배설이 증가되는 장점이 있으므로¹⁸) 만성 고혈압과 잘 동반되는 신부전 환자에서 감량없이 투여할 수 있는 특성이 있다.

Anderson¹¹)은 220명의 환자에서 fosinopril 40~80mg 투여후 60%에서 확장기 혈압이 90mmHg이하로 되었으며 모든 예에서 유의한 강압효과를 보고하였고 Pool등²⁰)은 20~40mg투여후 80%의 환자에서 확장기 혈압의 유의한 감소를 보고한 바있다.

본 연구에서는fosinopril 10mg을 하루 한번 투여하여 2주후에 모든 예에서 수축기 및 확장기 혈압이 유의있게 저하되었고 확장기 혈압이 90mmHg이상 지속되었던 16예에서 20mg으로 증량하여 투여한 후 3예를 제외한 모든환자(86%)에서 확장기 혈압이 90mmHg이하로 저하되어 상기 예들과 유사한 결과를 보였다.

fosinopril 투여 기간중 심박동수에 유의한 증가는 관찰할수 없었으며 혈압강하에 따른 반사성 빈맥은 초래되지 않은 것으로 사료된다. Oren등²¹)도 본태성 고혈압 환자에서 fosinopril 투여후 12주동안

추적 관찰한 결과 심박출량과 심박동수에는 변화가 없는 것으로 보고하였으며 Daly등²²⁾은 captopril 투여시 혈중 epinephrine과 norepinephrine 농도는 투여 전에 비하여 유의한 차이가 없음을 보고하면서 반사성 빈맥이 초래되지 않는 기전으로 혈중 angiotensin의 저하로 angiotensin에 의한 중추 및 말초 교감신경의 활성화도가 둔화됨에 따른 결과일 것으로 설명한 바있다.

ACE 억제제 투여시 0.02%에서 초래되는 것으로 알려진^{23,24)} 중성구 결핍증은 관찰되지 않았으며 그의 혈색소 및 혈소판 모두 투여전후에 유의한 변화를 보이지 않았다.

노검사에서 변화를 관찰할 수 없었는데, 중성구 결핍증 및 단백뇨는 sulfhydryl기로 인한 것으로 추정되므로^{23,24)} sulfhydryl기가 없는 fosinopril에서는 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 그외 혈청 생화학 및 전해질 검사에서 투여 전후에 비해 유의한 변화는 관찰 할 수 없었으며 ACE 억제제 투여로 초래될 수 있는 고칼륨혈증 및 신기능의 저하등도 관찰되지 않았으나 좀 더 장기간 투여에 따르는 변화에 대한 관찰이 요구된다.

ACE 억제제 투여시 호소하는 자각증상으로는 투여기간이나 보고자에 따라 차이가 있으나, 객담을 동반하지 않는 기침이 가장 흔하며 피부발진, 현훈, 두통, 미각장애등이 보고되고 있다^{24,29)} ACE 억제제로 인한 기침은 일종의 과민 반응으로 투여 환자의 5~10%에서 동반되는 것으로 알려져 있으며³⁰⁾, 기도내에 bradykinin과 prostaglandin을 비롯한 염증성 매개체의 증가로 인하여 기침 반사능의 감수성이 증가되어 초래되는 것으로 추정되고 있다³⁰⁾.

본 연구에서는 fosinopril 투여 시작후 자각증상으로는 기침이 가장 많았고(23%) 두통, 안면부종 순이었으며 투여중단을 요하는 심각한 부작용은 없었다.

이상의 결과로 보아 fosinopril은 본태성 고혈압 환자에서 10~20mg의 단독 투여로 심각한 부작용 없이 확장기 혈압을 의의있게 감소시킬 수 있는 우수한 혈압강화제로 생각되며, 특히 신장과 간의 이중 배설이 가능하므로 신기능이나 간기능이 저하된 고혈압 환자에서 용량 조절없이 투여할 수 있다는 장점이 있으나 장기간 투여에 따르는 강

압효과 및 부작용에 대한 연구가 추구되어야 할 과제로 사료된다.

요 약

본태성 고혈압 환자 23명(남자 12명, 여자 11명)을 대상으로 fosinopril 1일 10~20mg 단독 투여후 강압효과를 관찰한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 수축기 및 확장기 혈압은 투여 전 $170.0 \pm 17.6/101.6 \pm 6.1$ mmHg에 비하여 투여 4주후 $142.7 \pm 15.1/87.3 \pm 6.7$ mmHg로 유의하게 감소하였으며($p < 0.05$) 3예를 제외한 모든 예(86%)에서 확장기 혈압이 90mmHg이하로 유지되었다.

2) 심박수는 투여전 74.5 ± 8.5 /min이었고 투여후 77.0 ± 10.3 /min으로 유의한 차이는 없었다.

3) 투여 전후의 혈액학적 검사, 혈청 생화학검사, 전해질 검사 및 노검사에서 유의한 변화는 없었다.

4) 투약 기간동안 호소한 자각증상으로는 기침이 가장 많았으며(23%), 두통, 안면부종의 순으로 대부분 경미하였다.

이상의 결과로 보아 fosinopril은 작용시간이 길고 강압효과가 우수한 ACE 억제제로 안전하게 사용할 수 있는 1차 선택약이라고 사료된다.

References

- 1) Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive agents : *Effects of treatment on morbidity in hypertension*. JAMA 202 : 1028, 1967
- 2) Kaplan NM : *New Approaches to the therapy of mild hypertension*. Am J Cardiol 51 : 621, 1983
- 3) Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt C, Jenkins D, Klerman GL, Williams GH : *The effects of antihypertensive therapy on the quality of life*. N Engl J Med 314 : 1657, 1986
- 4) Tarazi RC, Dustan HP, Edward D : *Long-term thiazide therapy in essential hypertension*. Circulation 41 : 709, 1970
- 5) Koch-Waser J : *Metoprolol*. N Engl J Med 301 : 698, 1979
- 6) Flamenbaum W : *Metabolic consequences of antihypertensive therapy*. Ann Intern Med 98 : 875, 1980

- 7) Cutler R : *Effect of antihypertensive agents on lipid metabolism. Am J Cardiol* 51 : 628, 1983
- 8) Swartz SL, Willizms GH : *Angiotensin-converting enzyme inhibition and prostaglandins. Am J Cardiol* 49 : 1405, 1982
- 9) Drayer JI, Weber MA : *Monotherapy of essential hypertension with a converting enzyme inhibitor. Hypertension* 5(suppl) : 108, 1983
- 10) 배종화 · 김효종 · 조정희 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 : 경증 및 중증 고혈압 환자에서 저용량 Enalapril의 강압효과에 관한 연구. 순환기 18 : 441, 1988
- 11) Anderson RJ : *Once-Daily Fosinopril in the Treatment of Hypertension. Hypertension* 17(5) : 636, 1991
- 12) Ames RP, Hill P : *Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. Am J Med* 61 : 748, 1976
- 13) Day JL, Simpson N, Metcalfe J, Page RL : *Metabolic consequences of atenolol and propranolol in the treatment of essential hypertension. Br Med J* 1 : 77, 1979
- 14) Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW : *Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme : new class of orally active antihypertensive agents. Science* 196 : 441, 1977
- 15) Helgeland A, Strommen R, Hagelund CH, Tretli S : *Enalapril, atenolol, and hydrochlorothiazide in mild to moderate hypertension. Lancet* 19 : 872, 1986
- 16) Singhvi SM, Duchin KL, Morrison RA, Willard DA, Everett DW, Frantz M : *Disposition of fosinopril sodium in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.* 25 : 9, 1988
- 17) Kostis JB : *Angiotensin-converting enzyme inhibitors : emerging differences and new compounds. Am J Hypertens.* 2 : 57, 1989
- 18) Ford N, Natarajan C, Much D, Nichola P, Emaus N, Swanson B, Cutler R : *Steady-state pharmacokinetics of fosinopril, enalapril, and lisinopril in patients with chronic renal insufficiency(abstract). J Am Soc Nephrol* 1 : 323, 1990
- 19) Begg EJ, Bailey RR, Lynn KL : *The pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with renal impairment. J Hypertens.* 7 (suppl5) : 529, 1989
- 20) Pool JL : *Antihypertensive effect of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor. Clin Ther* 12(6) : 520, 1990
- 21) Oren S, Messerli FH, Grossman E, Garavaglia GE, Frohlich ED : *Immediate and short-term cardiovascular effects of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor, in patients with essential hypertension. J Am Coll Cardiol.* 17 : 1183, 1991
- 22) Daly P, Mettauer B, Rouleau JL, Cousineau D, Burgess JH : *Lack of reflex increase in myocardial sympathetic tone after captopril : potential antia-nginal effect. Circulation* 71 : 137, 1985
- 23) Cooper RA : *Captopril-associated neutropenia : who is at risk ? Arch Intern Med* 143 : 659, 1983
- 24) 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
- 25) Wellstein A, Essig J, Belz GG : *Inhibition of angiotensin-1 response by cliazapril and its time course in normal volunteers. Clin phamacol Ther* 41 : 639, 1987
- 26) Prorchet M, Waeber B, Brunner HR, Kler L, Brown AN, Francis RJ : *Repeated Administration of the converting enzyme inhibitor cliazapril to normal volunteers. J Cardiovasc pharmacol* 9 : 39, 1987
- 27) Johnston CI, Clappsion BH, Anderson WP, Yasujima M : *Effect of angiotensin-converting inhibition on circulating and local kinin level. Am J Cardiol* 49 : 1401, 1982
- 28) Ambrosioni E, Costa FV, Borghi CC, Mussi A : *Influence of captopril on intracellular ions-a possible mode of action. Postgraduate Med J* 62(suppl1) : 16, 1986
- 29) 성천모 · 이재용 · 경춘숙 · 김동찬 · 이수영 · 이계희 · 최상전 · 손인 · 박성훈 : *Captopril의 강압 효과에 관한 임상적 연구. 순환기* 20, 819, 1990
- 30) 손주현 · 정성수 · 최영춘 · 김정현 · 임현길 · 이방현 · 이정균 : *Enalapril의 항고혈압 효과에 대한 임상적고찰. 순환기* 18 : 431, 1988
- 31) Fuller RW, Choudry NB : *Increased cough reflex associated with angitensin converting enzyme inhibitor. Br Med J* 295 : 1025, 1987