

폐쇄부전성 심장판막질환에서의 Captopril의 설하투여에 따른 급성기 혈역학적 소견의 변화*

서울대학교 의과대학 내과학교실

성지동 · 구성희 · 임하진 · 이명용 · 김효수 · 손대원
오병희 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Acute Hemodynamic Effects of Sublingual Captopril in Regurgitant Valvular Heart Disease

Ji Dong Sung, M.D., Song Hoe Koo, M.D., Ha Jin Lim, M.D.,
Myoung Yoong Lee, M.D., Hyo Soo Kim, M.D., Dae Won Sohn, M.D.,
Byoung Hee Oh, M.D., Myoung Mook Lee, M.D., Young Bae Park, M.D.,
Yoon Sik Choi, M.D., Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

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

Background : Many studies regarding hemodynamic changes by various vasodilators, such as nitroprusside, nifedipine, and hydralazine have been reported, however little data are available upon acute hemodynamic change due to captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor especially in chronic regurgitant valvular heart disease. Therefore the aim of this study is to evaluate the acute hemodynamic effects of sublingual captopril in patients with regurgitant valvular heart diseases.

Methods : Among the 9 patients enrolled in this study, 5 patients mitral regurgitation, 2 had aortic regurgitation, and 2 had both. Five had patients were male and 4 were female. Before, 15 minutes and 30 minutes after administration of 25mg of captopril via sublingual route, forward cardiac output was measured three times using Swan-Ganz catheter. Right and left cardiac catheterization were also done at each phase, and measurement of pulmonary capillary wedge pressures, pulmonary artery pressures, right atrial pressures, aortic pressures, left ventricular pressures were done.

Results :

1) Heart rate, pulmonary capillary wedge pressures, cardiac output and cardiac indices, left ventricular end-diastolic pressure, diastolic and mean aortic pressures, and diastolic pulmonary artery pressure showed no significant change after administration of sublingual captopril.

2) Systolic aortic pressure decreased significantly from basal value(130 ± 35) to 15 minute value(126 ± 39).

*본 연구는 1993년 서울대학교 병원 임상 연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

3) Systemic vascular resistance at 15 minute showed significant reduction as compared with basal value(from 1743 ± 551 to 1642 ± 491). Pulmonary vascular resistance at 30 minutes(254 ± 193) was significantly lower than basal value(282 ± 229).

Conclusions : Reductions of systemic and pulmonary vascular resistance occurred relatively rapidly, however, acute effects on cardiac output and pulmonary capillary wedge pressures were not evident. Clinical implication of sublingual captopril in patients with regurgitant valvular heart diseases is worth evaluating by more extensive hemodynamic studies.

KEY WORDS : Captopril · Regurgitant valvular heart disease.

서 론

혈관확장제를 사용하여 후부하를 감소시킴으로써 심한 심부전을 보이는 환자에게 있어서 유리한 혈액역학적인 변화를 일으킬 수 있다는 여러 보고들이 있었다. Hamilton등¹⁾은 허혈성 심질환이나 일차성 심근병증에 의한 심부전 환자에게 급성기에는 nitroprusside와 이노제를 정주하고 이어서 경구 captopril 또는 hydralazine과 nitrate를 투여함으로써 폐동맥 폐기압의 감소, 전방심박출량의 증가, 승모판부전의 정도의 감소등의 변화를 가져옴을 보고하였으며 Miller등²⁾은 심한 대동맥판부전증 환자에게 nitroprusside 정주로서 대동맥판역류분율의 감소, 전방 심박출량의 증가, 확장기말좌심실압력 및 용적의 감소등의 효과를 일으킬 수 있음을 제시하였다. Floretti등³⁾은 nifedipine의 설하투여로 전방심박출량을 증가시킴을 보였다. Greenberg등⁴⁾은 대동맥 판쇄부전증환자들을 대상으로 hydralazine 투여 후 24개월에 시행한 방사선택중 혈관조영사진 상에서 좌심실 확장기말 용적계수의 감소를 보이는 등의 장기적인 효과도 기대할 수 있음을 보였다.

그러나 류마트성 판막질환에 기인한 폐쇄부전성 판막질환으로 인한 심부전에 있어서 혈관확장제의 역할에 대해서는 알려져있는 바가 많지 않으며 특히 angiotensin 전환효소억제제인 captopril에 대해서도 폐쇄부전성 판막질환의 경우에 있어서는 혈액역학적인 효과에 대한 연구가 적은 실정이다.

Captopril은 경구투여하는 것이 보통이나 심한 고혈압이나 고혈압성응급에서 경구투여시보다 빠른 시간내에 작용이 시작되도록 설하로 투여하여 효과적으로 사용될 수 있다^{5,6)}. 이에 본 연구에서는 폐쇄부전성 심장판막질환을 가진 환자를 대상으로

보다 빠른 시간 안에 효과를 나타내기 위하여 captopril을 설하로 투여하고 투여 전후에 심도자술을 시행하여 여러가지 혈액역학적 소견의 변화를 측정하였다.

대상 및 방법

연구대상은 비관혈적 검사를 통하여 중등도이상, 즉, 심초음파도상 중등도이상의 류마트성 판막질환에 의한 승모판부전증 또는 대동맥판부전증, 또는 두가지 모두를 가진 환자들로 하였다. 연구대상에서 제외시키는 조건은 다음과 같다. 1) 허혈성심질환, 선천성심질환, 일차성심근병증등 기타의 심질환이 있는 경우, 2) 경대동맥판막 압력차가 25mmHg 이상인 심한 대동맥판협착증이 있는 경우, 3) 심초음파도로 추정한 승모판막면적이 1.0cm^2 이하일 경우.

대상 환자는 검사는 약을 투약하지 않은 상태에서 시행하였으며 이미 혈관 확장제를 투여하고 있었던 환자는 최소한 24시간 이전에 투약을 중단하도록 하였다. 이노제와 같은 탈수를 일으킬수 있는 약도 마찬가지로 중단하였다. 심도자술을 시행하기 전날 자정부터 금식을 시행하였고, 금식기간동안의 탈수를 방지하기 위해 $\text{D}_5\text{WNa}_{77}\text{K}_{20}$ 을 20gtt/min로 정주하였다. 심도자술은 다음과 같은 순서에 의해 시행하였다. Swan-Ganz 도관을 주폐동맥까지 삽입한 후 열회석법에 의하여 3회 심박출량을 측정하여 평균치를 취하였다. 폐동맥폐기압, 폐동맥압, 좌심방압을 차례로 구한 뒤, pigtail 도관을 좌심실에 삽입하여 수축기, 확장기초, 그리고 확장기말 좌심실압력을 측정하고 도관을 빼서 대동맥에 위치시킨 후 수축기, 확장기 및 평균 대동맥압을 구하

였다. 이상의 과정이 끝난 후 captopril 25mg을 설하 투여하였다. Captopril은 정제를 그대로 사용하였고 설하에 정제를 넣고 녹이되 침은 삼키도록하였다. Captopril 설하투여 후 15분과 30분 경과했을 때부터 심박출량, 폐동맥쇄기압, 폐동맥압, 좌심방압, 수축기, 확장기초 및 확장기말 좌심실압력, 수축기, 확장기 및 평균 대동맥압을 각각 다시 측정하였다. 좌심실조영술이나 대동맥조영술은 각각의 측정 도중에는 시행치 않았으며 세차례의 측정이 모두 끝난 뒤에 시행하였다. 기저측정치, 15분 측정치, 30분 측정치에 대하여 각각 전신혈관저항과 폐혈관저항을 계산하였다.

각 측정치는(평균±표준편차)의 형식으로 표현하였으며 세 측정치간에 유의한 차이를 보이는지 Wilcoxon's paired sample signed rank-sum test를 시행하였다.

결 과

1992년 7월 24일부터 1993년 5월 4일까지 위의 기준에 합당한 승모판폐쇄부전증 환자 5명, 대동맥판폐쇄부전증 환자 2명, 승모판폐쇄부전과 대동맥판폐쇄부전이 동시에 있는 환자 2명을 대상으로 검사를 시행하였고 이중 남자가 5명, 여자가 4명이었다. 평균연령은 45세였고 NYHA functional class의 평균은 2.3이었다. 7명이 정상 동율동이었으며 2명은 심방세동을 가지고 있었다. 대상군의 임상적 특징들은 Table 1과 같다.

수축기 대동맥압은 15분에(126 ± 39) 기저치(130 ± 35)에 비하여 유의한 하강을 보였다(Fig. 1). 수

축기 좌심실압은 기저치(130 ± 33)와 30분 측정치(126 ± 35)를 비교시 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 2). 15분에서 30분 사이에 수축기 폐동맥압은 47 ± 18 에서 43 ± 17 로, 평균 폐동맥압은 33 ± 16 에서 30 ± 14 로 각각 유의하게 하강하였다(각각 $p < 0.05$).

전신혈관저항은 captopril 투여 후 15분(130 ± 35)에 기저치(126 ± 39)에 비해 유의한 감소를 보였는데 8명의 환자에서 감소를, 1명의 환자에서 증가를 보였다. 그러나 15분에서 30분 간에 다소의 통계학적으로 의미없는 증가 경향을 보여 기저치와 30분 측정치간에는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3). 폐혈관저항은 기저치(1743 ± 551)와 30분 측정

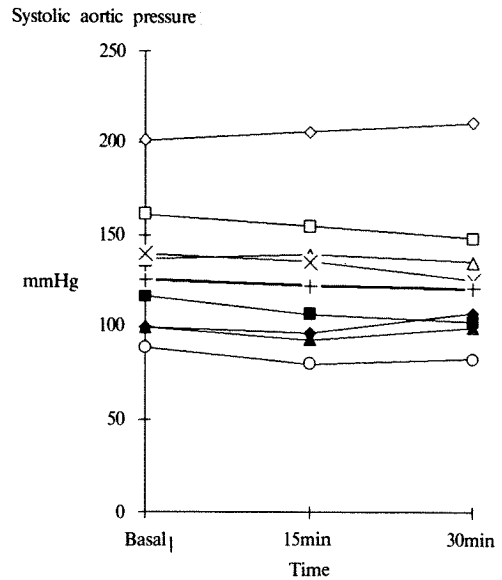


Fig. 1. 수축기 대동맥압의 변화.

Table 1. 대상환자군의 임상적 특징

Case No.	Age	Sex	Pre-cath diagnosis	Functional class	ECG
1	56	M	MR	3	SR
2	40	M	MR(2) + AR(2)	3	SR
3	59	F	AR	2	SR
4	40	M	AR	2	SR
5	23	M	MR	2	SR
6	61	F	MR + Ai	2	SR
7	37	M	MR	2	Af
8	34	F	MR	2	Af
9	54	F	MR	3	SR

SR : sinus rhythm, Af : atrial fibrillation

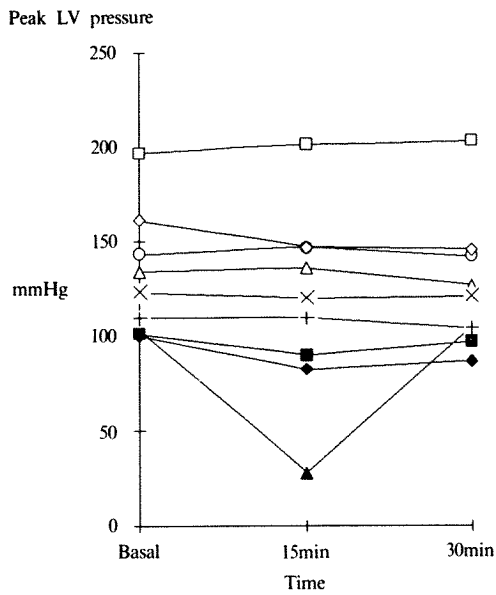


Fig. 2. 수축기 좌심실압의 변화.

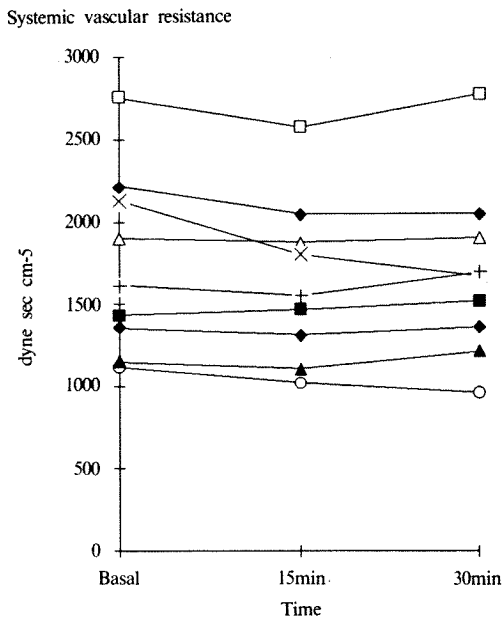


Fig. 3. 전신혈관저항의 변화.

치(1642 ± 491)간에 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). 30분 측정치는 기저치에 비하여 7명에서 감소, 2명에서 증가하였다(Fig. 4).

심박수, 폐동맥폐기압, 확장기 및 평균 대동맥압, 확장기말 좌심실압등은 captopril 투여전, 투여후 15

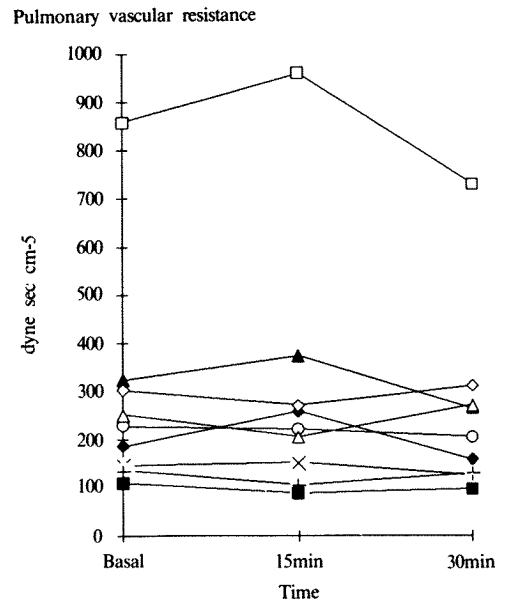


Fig. 4. 폐혈관저항의 변화.

Table 2. 심박수, 폐동맥폐기압, 좌심실확장기말압, 확장기 및 평균 대동맥압, 심박출량의 변화

	Basal	15 min	30 min
Heart rate	76 \pm 16	77 \pm 17	74 \pm 13
PCWP/a	16 \pm 13	16 \pm 13	15 \pm 11
PCWP/v	23 \pm 12	25 \pm 13	24 \pm 12
PCWP/m	16 \pm 9	18 \pm 9	17 \pm 8
LVEDP	14 \pm 5	17 \pm 8	16 \pm 8
AoP/d	68 \pm 20	66 \pm 21	67 \pm 20
AoP/m	96 \pm 26	94 \pm 27	95 \pm 27
CO	4.2 \pm 1.7	4.4 \pm 1.8	4.4 \pm 1.7

PCWP/a/v/m : pulmonary capillary wedge pressure a/v/m

LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure

AoP/d : diastolic aortic pressure

AoP/m : mean aortic pressure

CO : cardiac output

분과 30분에 측정한 값들간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Captopril 정제가 녹는데 걸리는 시간을 따로 측정하지는 않았으나 적어도 5분 이내에 완전히 녹은 것을 확인 할 수 있었다. Captopril 투여에 따른 특별한 부작용은 발생하지 않았으며 심도자술에 따르는 심각한 합병증도 없었다.

고 안

Captopril은 동정맥에 모두 작용하는 혈관확장제로서 경구 투여하는 것이 보통이다. Al-Furaih⁷⁾의 건강한 자원자를 대상으로한 약물역동학적 연구에 따르면 captopril 설하 투여시에는 경구 투여시보다 유의하게 혈중 최고농도에 도달하는 시간이 짧아지며 최고농도 자체는 큰 차이가 없다. 설하 투여시 45분 후에 최고농도에 도달하게되고 여기에 걸리는 시간은 경구 투여시의 75분에 비하여 유의하게 짧은 것이다. 혈장 renin 활성도의 최고치에 도달하는데 걸리는 시간 역시 설하 투여의 경우 86분, 경구 투여의 경우 113분으로 설하 투여 때 빠르다. 즉, captopril의 설하 투여는 혈중농도의 상승과 약리적 작용 모두 경구 투여 때보다 빠른 속도로 일어나게 된다.

본 연구에서 captopril 설하 투여 후 전방심박출량의 변화는 다소의 증가 경향을 보였으나 통계적 유의성이 없었으며 증가량 자체가 미미하였다. 또한 확장기말 좌심실압이나 우심방압, 폐동맥폐기압 등 확장기 기능을 반영하는 측정치들이 변화를 보이지 않았던 것도 예상과는 다소 다른 점이었다. Wisenbaugh⁸⁾은 승모판부전증환자에서 25~50mg의 captopril을 경구투여하고 90분 후에 심박수의 감소, 평균혈압의 하강, 폐동맥폐기압의 하강, 전신혈관 저항의 감소등이 나타나며, 열회색법으로 측정한 전방심박출량은 변화가 없음을 보고하였다. 동 저자 등⁹⁾은 같은 조건하에서 확장기말 좌심실압은 감소하나 구축분율은 변화가 없으며 확장기말 좌심실압력/용적비로 본 수축력은 오히려 감소함을 보여주고 있다. 심박출량의 변화에 관해서는 다소의 증가 경향을 보여주는 연구가 다수 있으나^{10,11,12,13)} 이들은 대개 폐쇄부전성 판막질환 이외의 원인에 의한 심부전에 있어서의 효과로서 본 연구와 비교되기 어려운 면이 있다.

Captopril의 투여로써 후부하의 감소를 일으켜 역류량을 줄임으로써 전방심박출량의 증가되는 효과를 기대할 수 있으나 실제로 본 연구에서는 유의한 변화가 나타나지 않은 이유로 가능한 설명은 다음과 같은 것들이다. 1) 심도자술을 시행한 15분과 30분이라는 시간이 설하투여를 했다고 할지

라도 captopril의 약리학적 작용이 나타나기에는 너무 이른 시간이었을 수 있다. Packer¹⁴⁾은 captopril을 75~300mg/day 정도의 용량으로 2~15주 투여 후 비교적 지속적인 cardiac index의 증가를 볼 수 있었다고 한다. 또, Dzau¹⁵⁾ 등은 심한 심부전환자에서 상승된 폐동맥폐기압과 저하된 심박출량이 1주간의 경구 captopril 투여 후 모두 호전됨을 보고하였다. 이러한 효과는 15분 내지 30분의 시간동안에는 기대할 수 없는 효과일 수도 있다. 즉, 30분 정도의 시간 내에 일어나는 후부하의 감소 정도가 임상적으로 뚜렷한 변화를 가져오기에는 부족한 것이어서 확실한 변화를 관찰하기 위해서는 더 시간이 경과한 후에 혈액학적인 인자들을 측정해야하든가, 또는, 폐쇄부전성 판막 질환으로 인한 심부전에 있어 captopril을 투여함으로써 얻을 수 있으리라 가정한 혈액학적인 이득이 angiotensin전환효소 억제작용과 그에 따르는 후부하 감소만으로 설명하기 곤란한 다른 어떤 기전이 관여한 결과일 수 있는 것이다. 2) 확장기말 좌심실압이나 폐동맥폐기압 등의 기저치가 환자간에 차이가 나고 판막질환의 종류가 다양한 등 대상환자군이 이질적이기 때문에 captopril에 대한 반응 양상도 서로 다른 것이었을 가능성이 있다. Goldberg¹⁶⁾ 등은 15명의 심부전환자에서 경구 nitrate제제를 투여하고 심도자술로 그 효과를 평가하였는데 동맥압과 좌우심실 충만압의 감소는 비교적 일정하게 일어났지만 심박출량의 증가는 모든 환자에서 일어나지는 않았으며 심박출량의 증가를 가져올 수 있는 환자군은 주로 기저상태의 심박출량이 낮으며 심실 충만압과 전신혈관저항이 상승되어있는 환자라고 주장하였다³⁾. 그러나 본 연구에서는 심실충만압의 감소나 동맥압의 감소가 대개의 환자에서 일정 정도 일어나지는 않았다. 따라서 투여 용량(25mg)이 급성기에 효과를 나타내기에 부족했었던 용량일 가능성을 생각해 보아야할 것이다. 환자에 따라 급성기의 효과를 나타나게 하기 위해서는 더 많은 용량이 필요했었을 수 있다.

설하 투여로써 고혈압 환자에서 혈압강하등의 효과는 5분 내지 15분이라는 비교적 빠른 시간내에 일어난다^{5,6)}. 본 연구에서도 대동맥 수축기압과 좌심실 수축기압의 감소를 보였다. 그러나 혈압하강의 정도는 크지는 않았다. 심박출량이 다소 증

가하는 경향을 보였기때문에 전신혈관저항의 감소를 상쇄하여 혈압의 강하가 크지 않았을 수 있겠으며 또는 고혈압 환자에서의 경우와 본 연구와 같이 고혈압환자가 아닌 폐쇄부전성 판막질환에서 작용은 다를 수 있다. 25mg의 설하투여로 건강한 자원자에게 있어서는 유의한 혈압하강은 일어나지 않았었다는 보고가 있다⁷⁾. 개인에 따라 용량이 부족했을 수도 있다.

통계적인 의미는 없었으나 심박수가 다소 감소하는 경향을 보인 것은 angiotensin 전환효소 억제제가 지닌 다소의 부교감신경계에대한 작용을 반영하는 것이라고 볼 수 있으리라 생각된다^{17,18)}

본 연구는 대상군의 숫자가 작고 이질적이며 대조군이 없는 등의 제한점을 가지고 있으나 앞으로 실제 임상적인 응용을 위해서 captopril의 투여에 따른 혈역학적변화에 대한 더많은 숫자를 대상으로한 연구가 필요하리라 본다. 아울러 급성기의 혈역학적 변화가 장기적인 효과와 어떤 관계를 가지는지에 대해서도 고찰해 볼 가치가 있을 것이다.

요 약

연구배경 :

Nitroprusside, nifedipine, hydralazine과 같은 여러가지 혈관확장제에 의한 혈역학적 변화에 관한 연구들이 있었다. 그러나 angiotensin 전환효소억제제인 captopril에 의한 폐쇄부전성 심장판막질환에서의 혈역학적 변화, 특히 급성기의 변화에 관해서는 자료가 많지 않다. 본 연구에서는 폐쇄부전성 심장판막질환을 가진 환자에서 captopril을 설하로 투여함으로써 일어나는 급성기의 혈역학적 변화에 관해 알아보고자 하였다.

방 법 :

연구에 포함된 9명의 환자 중 승모판폐쇄부전증 환자가 5명, 대동맥판폐쇄부전증 환자가 2명이었고, 2명의 환자는 양쪽을 모두 가지고 있었다. 5명은 남자였으며, 4명은 여자였다. 25mg의 captopril을 설하로 투여하기 전과 후 15분, 30분에 각각 Swan-Ganz 도관을 삽입하고 전방심박출량을 측정하였다. 각각의 경우에 좌우심도자술을 시행하여 폐동맥쇄기압, 폐동맥압, 좌심방압, 대동맥압, 좌심실압을

구하였다.

결 과 :

1) 심박수, 폐동맥쇄기압, 심박출량 및 심박출계수, 좌심실확장기말압, 이완기 및 평균 대동맥압, 이완기 폐동맥압 등은 captopril 설하투여 후 의미 있는 변화를 보이지 않았다.

2) 수축기 대동맥압은 기저치(130 ± 35)에 비하여 15분(126 ± 39)에 유의한 하강을 보였다($p < 0.05$).

3) 전신혈관저항은 captopril 설하투여 15분 후에 기저치와 비교시 의미있는 감소를 보였다(1743 ± 551 에서 1642 ± 491 로, $p < 0.05$). 폐혈관저항은 captopril 설하투여 30분 후에 기저치와 비교시 의미 있는 감소를 보였다(282 ± 229 에서 254 ± 193 로, $p < 0.05$).

결 론 :

Captopril의 설하투여 후, 전신혈관 및 폐혈관저항의 감소등의 혈역학적 변화는 비교적 신속하게 일어나지만 심박출량이나 폐동맥쇄기압에 대한 효과는 확실하지 않았다. Captopril의 설하투여의 실제 임상적 유용성의 검증을 위하여 더 많은 숫자를 대상으로한 혈역학적연구를 해 볼 가치가 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) Hamilton MA, Stevenson LW, Child JS, Moriguchi JD, Woo M : *Acute reduction of atrial overload during vasodilator and diuretic therapy in advanced congestive heart failure.* Am J Cardiol 65 : 1209-1212, 1990
- 2) Miller RR, Vismara LA, DeMaria AN, Salel AF, Mason DT : *Afterload reduction therapy with nitroprusside in severe aortic regurgitation.* Am J Cardiol 38 : 564-567, 1976
- 3) Floretti P, Benussi B, Scardi S, Klugmann S, Brower RW, Camerini F : *Afterload reduction with nifedipine in aortic insufficiency.* Am J Cardiol 49 : 1728-1732, 1982
- 4) Greenberg B, Massie B, Bristow JD, Cheritlin M, Siemieniczuk D, Topic N, Wilson RA, Szlachcic J, Thomas D : *Long-term vasodilator therapy of chronic aortic insufficiency. A randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial.* Circulation 78 : 92-103, 1988

- 5) Hauger-Klevene JH : *Comparison of sublingual captopril and nifedipine. The Lancet* 25 : 219, 1986
- 6) Pujadas R, Jane J, Fornos C, Gago MJ, Concepcion N : *Comparison of sublingual captopril and nifedipine in hypertensive crises. Arch Int Med* 147 : 175-176, 1987
- 7) Al-Furaih TA, McElnay JC, Elborn JS, Rusk R, Scott MG, McMahon J, Nicholls DP : *Sublingual Captopril pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. Eur J Clin Pharmacol* 40 : 393-398, 1991
- 8) Wisenbaugh T, Essop R, Sareli P : *Short-term vasodilator effect of captopril in patients with severe mitral regurgitation is parasympathetically mediated. Circulation* 84 : 2049-2053, 1991
- 9) Wisenbaugh T, Essop R, Rothlisberger C, Sareli P : *Effects of a single oral dose of captopril on left ventricular performance in severe mitral regurgitation. Am J Cardiol* 69 : 348-53, 1992
- 10) Rouleau JL, Chatterjee K, Bengt W, Parmeley WW, Hiramatsu B : *Alteration in left ventricular function and coronary hemodynamics with captopril, hydralazine, and prazosin in chronic ischemic heart failure : A comparative study. Circulation* 65 : 671-678, 1982
- 11) Massie BM, Cramer BL, Topic N : *Lack of relationship between the short-term hemodynamic effects of captopril and subsequent clinical responses. Circulation* 69 : 1135-1141, 1984
- 12) Drexler H, Banhardt U, Meinnertz T, Wollschlager H, Lehmann M, Just H : *Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. Circulation* 79 : 491-502, 1989
- 13) Packer M, Lee WH, Yushak M, Medina N : *Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. N Engl J Med* 315 : 847-853, 1986
- 14) Packer M, Medina N, Yushak M : *Comparative hemodynamic and clinical effects of long-term treatment with prazosin and captopril for severe chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease or idiopathic cardiomyopathy. Am J Cardiol* 57 : 1323-1327, 1986
- 15) Dzau VJ, Colucci WS, Williams GH, Curfman G, Meggs L, Holleberg NK : *Sustained effectiveness of converting-enzyme inhibition in patients with severe congestive heart failure. NEJM* 302 : 1373-1379, 1980
- 16) Goldberg S, Mann T, Grossman W : *Nitrate therapy of heart failure in valvular heart disease : importance of resting level of peripheral vascular resistance in determining cardiac output response. Am J Med* 65 : 161, 1978
- 17) Campbell BC, Sturani A, Reid JL : *Evidence of parasympathetic activity of the angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, in normotensive man. Clin Sci* 68 : 49-56, 1985
- 18) Sturani A, Chiarini C, Degli Eposti E, Santoro A, Zuccala A, Zuchelli P : *Heart rate control in hypertensive patients treated by captopril. Br J Clin Pharmacol* 14 : 849-855, 1982