

## Celiprolol의 강압효과에 관한 임상적 연구

한양대학교 의과대학 내과학교실

이옥찬 · 윤석진 · 김지훈 · 장대국 · 김종필  
김경수 · 김정현 · 임현길 · 이방헌 · 이정균

= Abstract =

### A Clinical Study on the Antihypertensive Effect of Celiprolol

Ock Chan Lee, M.D., Seok Jin Yoon, M.D., Ji Hoon Kim, M.D.,  
Dae Kuk Chang, M.D., Jong Pil Kim, M.D., Kung Soo Kim, M.D.,  
Jeong Hyun Kim, M.D., Heon Kil Im, M.D.,  
Bang Hun Lee, M.D., Chung Kyun Lee, M.D.

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

**Background :** Celiprolol is a  $\beta$ -adrenergic blocker characterized by selective blockade of  $\beta_1$  receptors and partial agonist activity at  $\beta_2$  receptors. This study was designed to evaluate the antihypertensive efficacy, metabolic effects and safety of celiprolol in patients with essential hypertension.

**Method :** Celiprolol 200mg was administered once daily in 20 hypertensive Korean adults(9 males and 11 females) for ten weeks with dose titration every 2 weeks.

**Results :** The supine blood pressure was decreased from  $168.8 \pm 20.6/106.5 \pm 12.0$  mmHg (mean  $\pm$  S.D) to  $131.2 \pm 12.8/88.2 \pm 7.9$  mmHg at the end treatment ( $P < 0.05$ ). Heart rate was not changed significantly throughout the period. Total cholesterol(TC) was decreased from  $211.3 \pm 12.6$  mg/dl to  $186.7 \pm 10.4$  mg/dl ( $P < 0.05$ ) and triglyceride(TG) from  $223.7 \pm 24.5$  mg/dl to  $198.4 \pm 12.9$  mg/dl after 10 weeks treatment ( $P < 0.05$ ). LDL(low-density lipoprotein)-cholesterol was decreased from  $126.4 \pm 13.4$  mg/dl to  $118.5 \pm 12.3$  mg/dl, and HDL(high-density lipoprotein)-cholesterol was increased from  $31.6 \pm 2.1$  mg/dl to  $48.4 \pm 2.4$  mg/dl after 10 weeks treatment ( $P < 0.05$ ). During the period of the study, headache and fatigue developed in a few patient but were not troublesome enough to stop medication.

**Conclusion :** Celiprolol 200mg once daily regimen was well tolerated and effective in the treatment of essential hypertensive patients with favorable effects on blood lipids.

**KEY WORDS :** Celiprolol · Hypertension.

## 서 론

고혈압, 고지혈증, 흡연등이 관상동맥질환 및 심근경색증의 가장 중요한 위험 요소로 인지되고 있어 고혈압 치료제는 강력한 강압작용 뿐만아니라 관상동맥질환과 관련있는 혈중지질(serum lipid)과 지질단백조성에 영향을 미치지 않거나, 더 나아가 유리한 효과를 나타내는 것이 이상적이다.

$\beta$ -차단제는 25년 이상 고혈압 환자의 치료에 안전하고 효과적으로 이용되어 왔으나 서맥, 우울증, 지질대사장애 등의 부작용이 동반되어 최근 이에 대한 개선이 요구되고 있다. 비선택성  $\beta$ -차단제 및  $\beta_1$ -선택차단제들은 고혈압치료를 위한 제 1의 선택약물로 빈번하게 사용되었으나 이들은 총-cholesterol, LDL(low-density lipoprotein)-cholesterol, 중성지방등을 증가시키고 HDL(high-density lipoprotein)-cholesterol을 감소시킨다고 알려져 관상동맥질환이 동반된 고혈압환자의 치료에는 배제되어왔다. 최근  $\beta_1$ -선택차단 및 부분적인  $\beta_2$ -흥분작용을 지닌 후기  $\beta$ -차단제는 강압효과 뿐만아니라 총-cholesterol, LDL-cholesterol의 혈중농도에는 영향을 미치지 않으며, 중성지방의 농도를 감소시키며 특히 HDL-cholesterol의 농도를 증가시켜 관상동맥질환이나 심근경색환자에서 고혈압치료에 유용하게 사용되고 있다.

저자들은 본태성 고혈압 환자에 있어서  $\beta_1$ -선택차단 및 부분적  $\beta_2$ -흥분작용을 지닌 후기  $\beta$ -차

단제의 일종인 celiprolol의 강압효과 및 지질대사에 미치는 영향을 알아보기 위해 본 연구를 실시하였다.

## 관찰 대상 및 방법

44세부터 77세까지의 한국인 성인 남자 12명, 여자 11명 총 23명중 지속적인 추적검사가 불가능한 3예를 제외하였다(Table 1). 임상적으로 심부전이 있거나, 신부전, 악성고혈압, 뇌경색, 치료를 요하는 호흡기 질환, 내분비 질환이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

관찰 방법은 고혈압이 처음 발견된 때에 세밀한 이학적 검사를 시행하고 심전도, 심초음파도 및 흉부 X-선 검사와 혈액의 혈구검사와 혈청 화학 검사로서 SGOT, SGPT, creatinine, 뇨산, 지질검사와 전해질 검사를 시행하고 뇨일반 검사를 시행하였다. 약물투여는 1일 200mg을 아침에 한번 복용케하고 매 2주마다 10주동안 혈압을 관찰하였다. 혈압의 측정은 상완에서 Korotkoff법으로 측정하였으며 이완기혈압은 phase V로 정하였다. 혈압을 측정하기 전 5분간 누워서 쉬게 한 다음 수은주 혈압계로 측정하고 맥박은 요골동맥을 촉지하여 세었다. 선 자세의 혈압은 누운 자세의 혈압을 측정하고 서서 1분간 움직이지 않은 상태에서 수은주 혈압계로 측정하였다. 통계처리는 paired t-test를 이용하였고,  $p<0.05$ 를 유의한 차이가 있는 것으로 인정하였다.

## 관찰 결과

44세 부터 77세까지의 한국 성인 남자 12명과 여자 11명 총 23명중 지속적인 추적검사가 불가능한 3예를 제외한 20명을 대상으로 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Celiprolol의 강압효과를 보면 누운 자세에서

Table 1. Age and sex distribution

Age(yrs)	Male	Female
40-49	2	4
50-59	4	5
60-69	2	2
70-79	1	0
Total	9	11

Table 2. Changes of blood pressure during 10weeks treatment with celiprolol

BP(mmHg)	0 wk	2 wks	4 wks	8 wks	10 wks
Systolic	168.8±20.6	161.2±16.1*	152.7±14.2*	145.0±11.5*	131.2±12.8*
Diastolic	106.5±12.0	99.4±9.4*	97.4±5.5*	92.7±6.4*	88.2±7.9*
Mean	127.3±13.9	120.0±10.1*	115.9±7.0*	110.1±6.2*	102.5±8.7*
HR(/min)	74.1±7.4	74.2±6.2	73.4±5.6	69.8±17.0	72.7±5.4

\* :  $p<0.05$  between pre- and post-treatment period

BP(mmHg)

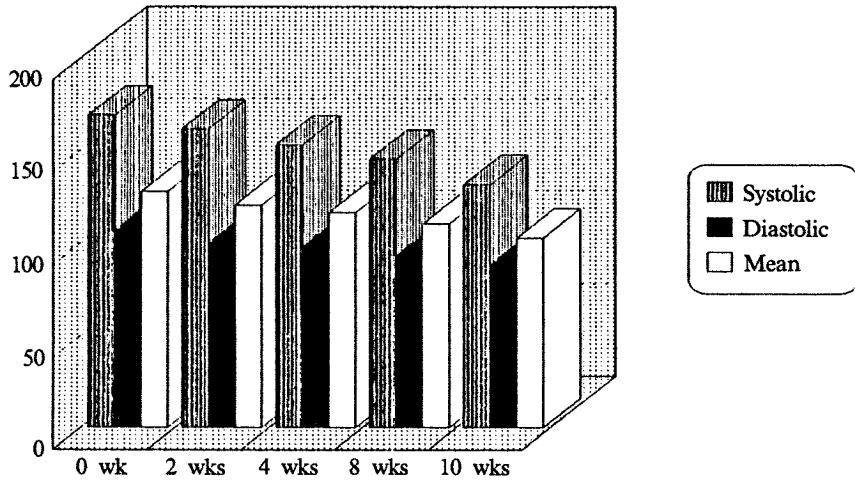


Fig. 1. Hypotensive effects of celiprolol in each patients measured in resting supine position at 2 weeks intervals.

Table 3. Changes of plasma lipid and lipoprotein levels during celiprolol treatment(all values mg/dl)

Cholesterol	0 wk	4 wks	10 wks
TC	211.3±12.6	201.4±13.8*	186.7±10.4*
TG	223.7±24.5	211.6±18.6*	198.4±12.9*
HDL-C	31.6±2.1	42.6±2.5*	48.4±2.4*
LDL-C	126.4±13.4	121.3±11.5	118.5±12.3

TC : total cholesterol

TG : triglyceride

HDL-C : high density lipoprotein-cholesterol

LDL-C : low density lipoprotein-cholesterol

\* :  $p < 0.05$  between pre- and post-treatment period

휴식기 혈압이 약물 투여전 평균  $168.8 \pm 20.6/106.5 \pm 12.0$  mmHg인데 비해 약물 투여 2주 후에는  $161.2 \pm 16.1/99.4 \pm 9.4$  mmHg, 4주 후에는  $152.7 \pm 14.2/97.4 \pm 5.5$  mmHg, 8주 후에는  $145.0 \pm 11.5/92.7 \pm 6.4$  mmHg, 10주 후에는  $131.2 \pm 12.8/88.2 \pm 7.9$  mmHg

로 감소 하였으며( $P < 0.05$ ), 평균맥압은 평균  $127.3 \pm 13.9$  mmHg에서  $102.5 \pm 8.7$  mmHg로 감소하였다( $P < 0.05$ )(Table 2, Fig. 1). 또한 맥박수는 평균 분당 74.1회에서 72.7회로 감소하였으나 통계학적 의미는 없었다(Table 2).

2) 약물투여전 총 cholesterol은  $211.3 \pm 12.6$  mg/dl비해 10주 후  $186.7 \pm 10.4$  mg/dl로 의미있게 감소 되었다( $P < 0.05$ ). 중성지방의 경우  $223.7 \pm 24.5$  mg/dl에서 10주후  $198.4 \pm 12.9$  mg/dl로 감소되었다( $P < 0.05$ ). LDL-cholesterol의 경우  $126.4 \pm 13.4$  mg/dl에서  $118.5 \pm 12.3$  mg/dl로 감소되었으나, 통계학적인 의미는 없었다. HDL-cholesterol의 경우  $31.6 \pm 2.1$  mg/dl에서  $48.4 \pm 2.4$  mg/dl로 증가되었다( $P < 0.05$ )(Table 3). 다른 혈액 일반검사 및 화학검사에서는 celiprolol 투여후에도 의의 있는 변화가 없었다 (Table 4).

3) Celiprolol 투여중 경증의 두통이 2예, 피로

Table 4. Changes of CBC, liver function tests and electrolytes with celiprolol

	0 wk	4 wks	10 wks
WBC(/mm)	8340±3582	8120±2580	7920±2776
Hb(g/dl)	13.8±3.4	13.5±2.9	13.1±2.8
Platelet(×1000/mm)	369.0±110.3	360.1±191	397.4±189
ALT(units)	36.3±19.0	34.2±18	34.5±11.5
AST(units)	30.8±21.4	30.7±20.1	28.4±21.3
Sodium(mEq/l)	138.4±11.1	140.4±8.0	139.5±10.6
Potassium(mEq/l)	4.7±4.1	4.1±0.9	4.5±0.84

P : NS

감이 1예에서 관찰되었으나 치료를 요하거나 약을 중단해야 할 정도의 부작용은 아니었다.

## 고 안

$\beta$ -차단제는 비선택성( $\beta_1$ 차단 및  $\beta_2$ 차단 : propranolol, sotalol),  $\beta_1$ 선택성(metoprolol, atenolol) 및 내인성교감신경흥분작용을 지닌 것(pindolol, oxprenolol)으로 대별되며 최근 혈관확장작용 및 선택적  $\beta_1$ 차단작용 및 부분적  $\beta_2$ 흥분작용을 지닌  $\beta$ -차단제(celiprolol)가 보고 되고 있다.  $\beta$ -차단제는 혈관내 혈류량의 팽창없이 항고혈압 효과를 나타내며<sup>1)</sup> 이같은 혈역동학적 이점에 의해 고혈압 치료에 첫단계 약제로 선택되었다. 그 후 변환효소 억제제(ACEI : angiotension-converting enzyme inhibitor)나 칼슘길항제에서도 혈관내 혈류량 팽창의 억제제가 확인되면서 이들도 고혈압 초기치료에 사용되었다<sup>2)</sup>.

좌심실비대가 심혈관계에 중요한 영향을 미치므로 이상적인 항고혈압제의 작용에는 좌심실비대의 퇴축도 포함된다. 최근의 연구에서 혈압감소가 좌심실비대의 퇴축을 유도하지만 일부 항고혈압제에서는 혈압감소 효과와 좌심실비대 퇴축이 반드시 비례하여 나타나지는 않는다. 실질적으로 직접 혈관 확장제인 hydralazine과 minoxidil등은 효과적으로 강압효과를 나타내지만 좌심실비대의 퇴축은 보이지 않으며 오히려 minoxidil은 좌심실 벽 두께를 증가시킨다<sup>3, 4)</sup>. 반면  $\beta$ -차단제는 혈관내 혈류량의 팽창없이 혈압감소를 유도하므로 좌심실의 mass나 벽두께를 감소시킨다고 보고되었다<sup>5)</sup>. Vyssoulis GP등<sup>6)</sup>은 본태성 고혈압 환자 145명을 대상으로 propranolol, atenolol, metopronolol, pindolol, celiprolol 등의  $\beta$ -차단제를 사용하여 좌심실비대에 대해 미치는 영향을 심초음파를 이용하여 연구하였다. 이 연구 결과 5가지 약제 모두에서 혈압은 의미있게 감소시켰으나 propranolol은 좌심실비대의 감소를 보이지 않았으며 atenolol, metopronolol, pindolol 등은 좌심실비대가 어느 정도 퇴축하였으며 celiprolol은 좌심실비대가 현저히 감소함을 보여주었다.

일반적으로  $\beta$ -차단제를 사용함으로써 피부, 골격근, 심근, 내장순환에는 혈류가 감소하나 신혈류는 변화가 없거나 혹은 오히려 증가한다<sup>7, 8)</sup>. 내

인성 교감신경흥분작용을 포함한 일부의 초기  $\beta$ -차단제들은 맥박수와 심박출량을 감소시키지만 혈관확장작용은 없었다. 그러나 최근 dilevalol<sup>9)</sup>, celiprolol<sup>10-12)</sup>등  $\beta_2$ -흥분작용을 지닌  $\beta$ -차단제들은 심근의 교감신경작용을 억제(맥박수, 심박출량 및 심근수축력의 감소)할 뿐만아니라 세동맥의 확장에 의해 혈관 저항을 감소시키므로 탁월한 강압효과를 나타낸다.

Celiprolol은  $\beta_1$ -선택차단제이면서  $\beta_2$ -흥분작용 및 혈관확장능력을 갖춘 3세대  $\beta$ -차단제이다.  $\beta_1$ -선택차단작용은 심장의 교감신경자극을 약화시키며 renin의 분비 및 angiotension-aldosterone계의 활성화를 감소시킨다.  $\beta_2$ -흥분작용은 비정상적으로 수축된 세동맥의 확장,  $\beta_1$ -차단으로 인한 서맥의 역작용, 및 기관지확장작용을 나타낸다<sup>10-12)</sup>. Taylor<sup>13)</sup>는 60세이상 320명의 고혈압환자를 대상으로 celiprolol 200mg을 하루에 한번, 12주동안 투여한 결과, 평균 수축기혈압은 12~15mmHg, 이완기혈압은 8~11mmHg의 감소를 보였고, 맥박수는 분당 5회 감소되었다고 보고하였다. Herrmann등<sup>14)</sup>은 본태성고혈압환자 14명을 대상으로 celiprolol투여 6개월후 수축기/이완기 혈압이 157/94mmHg에서 148/80mmHg로 감소되었으며, 맥박수는 분당 78회에서 69회로 감소되었지만 통계학적인 의미는 없었다. 본 연구에서는 celiprolol 200mg을 하루에 한번, 10주 경구투여후 수축기/이완기 혈압이 168.8/106.5mmHg에서 131.2/88.2mmHg로 감소되었으며 ( $P<0.05$ ) 맥압은 평균 127.3 $\pm$ 13.9mmHg에서 102.5 $\pm$ 8.7mmHg로 감소되었으며( $P<0.05$ ), 맥박수는 평균 분당 74.1회에서 72.7회로 감소되었으나 통계학적 의미는 없었으며 이들은 타 연구 결과와 비슷하였다.

고혈압 환자에서는 뇌혈관질환, 신부전, 고혈압성 심질환의 위험도가 정상인보다 높다는 것은 잘 알려진 사실이다<sup>15)</sup>. 총-cholesterol, LDL(LDL ; Low-density lipoprotein)-cholesterol은 관상동맥질환의 위험도를 증가시키며, 중성지방은 크게 영향을 미치지 않으며, HDL-cholesterol(HDL ; High-density lipoprotein)은 관상동맥질환의 예방에 중요한 요인으로 작용한다<sup>16, 17)</sup>.  $\beta_2$ -흥분작용이 없는  $\beta$ -차단제는 중성지방농도를 증가시키고 HDL-cholesterol을 감소시킨다<sup>18)</sup>. Day등은 Double-blind cross-

sover study에 의해 atenolol, metoprolol, oxprenolol, propranolol의 혈중 지질 농도에 미치는 영향에 대한 연구에서 이들 약제 모두 HDL-cholesterol은 감소시키며 중성지방은 증가시키는데 이는 lipoprotein lipase에 대한 약제유발성 억제작용에 의해 초래된다고 보고하였다<sup>19)</sup>. 부수적인  $\beta_2$ -흥분작용,  $\beta_1$ -선택적 차단작용 및 혈관확장 작용을 가지고 있는 celiprolol의 지질대사에 미치는 영향에 관련된 최근의 연구에서 celiprolol은 혈중 총 cholesterol, 중성지방 및 LDL-cholesterol은 감소시키며 HDL-cholesterol은 증가시킨다고 보고하고 있다<sup>14)</sup>. Fogari등<sup>20)</sup>은 고지질 고혈압환자를 대상으로 celiprolol 400mg/일, atenolol 100mg/일을 12개월 투여후 celiprolol 투여군에서는 총-cholesterol이 기준치보다 약 10% 감소되었지만 atenolol 투여군에서는 약 3% 감소를 보였으며, HDL-cholesterol은 celiprolol 군에서는 약 5% 증가되었으나 atenolol군에서는 오히려 20% 감소되었으며, 중성지방은 celiprolol 군에서는 10% 감소되었으며 atenolol군에서는 약 8% 증가되었다고 보고하였다. 본 연구에서는 총-cholesterol은  $211.3 \pm 12.6$ mg/dl에서  $186.7 \pm 10.4$ mg/dl로 감소되었으며( $P < 0.05$ ), 중성지방은  $223.7 \pm 24.5$ mg/dl에서  $198.4 \pm 12.9$ mg/dl로 감소되었으며( $P < 0.05$ ), LDL-cholesterol은  $126.4 \pm 13.4$ mg/dl에서  $118.5 \pm 12.3$ mg/dl로 감소되었으며, 관상동맥질환에 중요한 예방인자인 HDL-cholesterol은  $31.6 \pm 2.1$ mg/dl에서  $48.4 \pm 2.4$ mg/dl로 증가되어( $P < 0.05$ ) 타 연구 결과와 상이한 차이는 없었다. 이와 같이 celiprolol은 관상동맥질환 및 동맥경화성 변화에 중요한 혈중 지질의 변화에 악영향을 미치지 않고 심지어는 긍정적인 영향을 나타내었다. Celiprolol 투여시는 두통 6%, 피로감 4%, 현훈 3%, 오심 2%, 심계항진 1% 등의 보고가 있으나 정상대조군 및 propranolol이나 atenolol투여군과의 사이에는 유의 있는 차이는 없었다. 본 연구에서도 경미한 두통이 2예 그리고 피로감이 1예에서 나타났으나 심하지는 않았다.

## 요 약

### 연구배경 :

$\beta_1$ -선택적차단작용,  $\beta_2$ -흥분작용 및 혈관확장작용을 지닌 celiprolol의 혈압강하효과와 혈중 지질에

미치는 영향 및 부작용을 알아보고자 하였다.

### 방 법 :

본태성 고혈압 환자 20명에게 10주간 celiprolol 200mg을 매일 아침에 1번 복용하게 하고 혈압 강하정도, 부작용, 일반검사, 혈액화학적검사를 비교 검토하여 평가하였다.

### 결 과 :

1) 강압효과는 평균 수축기/이완기 혈압이  $168.8 \pm 20.6/106.5 \pm 12.0$ mmHg에서 약물투여 10주째에는  $131.1 \pm 12.8/88.2 \pm 7.8$ mmHg로 의미 있게 감소되었다( $P < 0.05$ ). 평균맥압은 평균  $127.3 \pm 13.9$ mmHg에서  $102.5 \pm 8.7$ mmHg로 감소되었다( $P < 0.05$ ) 맥박수는 약물 투여전 평균 분당 74.1회에서 10주 후 72.7회로 감소하였으나 통계학적 의미는 없었다.

2) 혈중 지질의 변화는 총-cholesterol은  $211.3 \pm 12.6$ mg/dl에서 약물투여 10주째에는  $186.7 \pm 10.4$ mg/dl로 감소되었고( $P < 0.05$ ), 중성지방은  $223.7 \pm 24.5$ mg/dl이  $198.4 \pm 12.9$ mg/dl로 감소되었으며( $P < 0.05$ ), LDL-cholesterol은  $126.4 \pm 13.4$ mg/dl이  $118.5 \pm 12.3$ mg/dl로 감소되었으나 통계학적인 의의는 없었으며, HDL-cholesterol은  $31.6 \pm 2.1$ mg/dl에서  $48.4 \pm 2.4$ mg/dl로 증가되었다( $P < 0.05$ ).

3) 경미한 두통이 2예, 피로감이 1예에서 나타났으나 치료를 요하거나 복용을 중단해야 할 정도의 부작용은 없었다.

### 결 론 :

Celiprolol은 효과적인 강압효과 이외에도 관상동맥질환과 동맥경화성 변화에 관여 하는 지질대사에도 유리한 영향을 미친다는 사실을 알 수 있었다.

## References

- 1) Ulrych M, Frohlich Ed, Dustan HP, Page IH : Immediate hemodynamic effects of beta adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man. *Circulation* 37 : 411, 1968
- 2) The Joint National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : The 1988 report of the joint national committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 148 : 1023, 1988

- 3) Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM : *Biochemical changes associated with development and reversal of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Cardiovasc Res* 10 : 254, 1976
- 4) Leenen FH, Smith DL, Farkas RM, et al : *Vasodilators and regression of left ventricular hypertrophy : hydralazine versus prazosin in hypertensive humans. Am J Med* 82 : 969, 1987
- 5) Dunn FG, Ventura HO, Messerli FH, et al : *Time course of regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with atenolol. Circulation* 76 : 254, 1987
- 6) Vyssoulis GP, Karpanou EA, Pitsavos CE, et al : *Left ventricular hypertrophy regression with beta blocker antihypertensive therapy (Submitted for publication.)*
- 7) Nishiyama K, Nishiyama A, Pfeffer MA, Frohlich ED : *Systemic and regional blood flow distribution in normotensive and spontaneously hypertensive young rats subjected to lifetime beta adrenergic receptor blockade. Blood Vessels* 15 : 333, 1978
- 8) Dreslinski GR, Aristimuno GG, messerli GH, et al : *Effects of beta blockade with acebutolol on hypertension, hemodynamics, and fluid volume. Clin Pharmacol Ther* 26 : 562, 1976
- 9) Natsumaga K, Nakamurs K, Ueda M : *Intrinsic beta-sympathomimetic activity of dilevalol, R, R isomer of labetalol. J Pharmacobiodyn* 8 : 785, 1985
- 10) Van Inwegen RG, Khandwals A, Weinryb I, et al : *Effects of celiprolol (REV5320), a new cardioselective beta adrenoceptor antagonist, on in vitro adenylate cyclase, alpha and beta adrenergic receptor binding and lipolysis. Arch Int Pharmacodyn Ther* 272 : 40, 1984
- 11) Pruss TP, Khandwala A, Wolf PS, et al : *Celiprolol : a new beta adrenoceptor antagonist with novel ancillary properties. J Cardiovasc Pharmacol* 8(suppl 4) : S29, 1986
- 12) Opie LH : *Qualities of an ideal beta-adrenoceptor antagonist and comparison of existing agents with a new cardioselective hydrophilic vasodilator beta adrenoceptor antagonist, celiprolol. Am J Cardiol* 61 B : 8C, 1988
- 13) Taylor SH : *Celiprolol in the elderly hypertension patient. Am Heart J* 121 : 1020, 1991
- 14) Hermann JM, bischof F, von Heymann F, Freischuetz G, Burghagen H, et al : *effect of celiprolol on semm lipids in systemic Hypertension. Am J Cardiol* 61 : 41E, 1988
- 15) Multiple Risk Factor Intervention Trial : *Risk factor changes and mortality results. JAMA* 248 : 1465, 1982
- 16) Atherosclerosis Study Group : *Optimal resources for primary prevention of diseases. Circulation* 70 : 157A, 1984
- 17) Rose R : *The pathogenesis of atherosclerosis an update. N Engl J Med* 314 : 488, 1986
- 18) Hamsten A : *Apolipoproteins, dyslipoproteinaemia and premature coronary heart disease. Acta Med Scand* 223 : 389, 1988
- 19) Day JL, Metcalf L, Simpson M, et al : *Mechanisms in the control of plasma lipids in man. Am Med J* 76 : 94, 1984
- 20) Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al : *Plasma lipids during chronic antihypertensive therapy with different beta blocker. J Cardiovas Pharmacol* 14(supply 7) : 528, 1989