

본태성 고혈압에서 Fosinopril의 강압효과에 대한 임상적 고찰

충남대학교 의과대학 내과학교실

강승식 · 최시완 · 박기남 · 박병수 · 최용석 · 김백수 · 전은석 · 박종훈

= Abstract =

A Clinical Study of Antihypertensive Effect of Fosinopril in Essential Hypertension

Seung Sik Kang, M.D., Si Wan Choi, M.D., Ki Nam Park, M.D.,
Byeng Su Kwak, M.D., Yong Seok Choi, M.D., Baeg Su Kim, M.D.,
Eun Seok Jeon, M.D., Chong Hun Park, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Background : This study was designed to evaluate the safety and the efficacy of fosinopril (Monopril®) in the treatment of mild to moderate essential hypertension.

Methods : Fosinopril(10mg) once a day was administrated as a starting dose in 20 patients with essential hypertension in the morning and a one step upward titration was performed(fosinopril 20mg once a day, after 4 weeks treatment).

Results : After 2 weeks treatment with dose of 10mg, the systolic blood pressure(SBP) was decreased(183.8 ± 28.5 vs. 161.5 ± 25.9 mmHg, $p < 0.05$) and the diastolic blood pressure(DBP) was also decreased significantly(108.3 ± 9.3 vs. 96.6 ± 10.3 mmHg, $p < 0.05$). The effect of fosinopril were maintained. The SBP and DBP were decreased in 14 out of 20 patients till 8 weeks. There was no significant change in heart rate before and after fosinopril treatment(74.3 ± 10 vs. 76.4 ± 7.9 beats/min.). Fosinopril had no significant effects on laboratory findings such as serum creatinin, BUN, AST/ALT, WBC, Platelet and lipid profiles. Mild dry coughing was noticed only in 5 patients and it did not disturb continuing medication.

Conclusion : Fosinopril is an effective antihypertensive agent, as monotherapy once a day in patients with mild to moderate hypertension.

KEY WORDS : Essential hypertension · Fosinopril.

서 론

고혈압은 적절히 치료하지 못할 경우에 심비대, 뇌혈관 질환, 망막증, 신질환등의 합병증을¹⁻⁶⁾ 유

발하여 사망을 및 이환률이 증가하여 장기적인 치료를 요하는 순환기 질환으로 정상적인 혈압을 유지하기 위해 식염섭취의 제한, 체중조절등의 일반요법과 약물요법이 시행되어져 왔다⁷⁾. 약물요법

은 장기적인 치료를 요하므로 우수한 강압효과 및 간편한 투약요법으로 그 순응도가(compliance) 높아야 한다.

종래에 사용되어 온 베타차단제는 서맥, 고도의 방실차단, 심부전, 기관지 천식등의 질환에서 사용이 제한되고 고지방혈증을 유발시킨다는 보고가 있고^{8,9)}, thiazide계 이뇨제는 고노산 혈증 및 저칼륨증을 초래한다^{10,11)}. 그래서 최근 지속적인 강압효과와 부작용이 적은 칼슘길항제와 ACE억제제를 전반적으로 사용하는 추세인데 그 중 ACE 억제제는 angiotensin I에서 angiotensin II로의 전환을 억제하는 작용외에도 prostaglandin 상승등에 의한 다양한 기전으로 강압효과를 보이며 기립성저혈압 등의 심혈관계 및 대사성부작용이 적어 다른 항고혈압제의 병용없이 단독으로 사용되어 그 효과가 있음이 입증되어 있다^{12,13)}.

Fosinopril은 최근에 개발된 새로운 ACE 억제제로서 1일 1회 단독요법으로 강압효과가 지속되어 널리 인정받고 있으며 또한 다른 ACE 억제제에 비해 부작용이 적은 것으로 보고된다. 이에 본 연구는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 그 강압효과 및 부작용을 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었기에 보고하고자 한다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

대상환자는 1993년 2월 충남대학교 병원에 내원한 외래환자로서 방문시 5분이상의 안정을 취한 뒤 좌위에서 2회 혈압을 반복측정하여 평균 이완기혈압이 95~115mmHg인 경우 2주 후 다시 2회 반복 측정하여 처음 측정한 평균 이완기혈압과의 차가 10mmHg이하인 경증 및 중등도 고혈압 환자 20명을 대상으로 하였다.

이들의 성별 및 연령분포는 남자가 9예, 여자가 11예로 총 20예였으며(Table 1) 평균 연령은 54.95 ± 10.75세였다. 이들은 전에 베타차단제, 칼슘길항제 또는 이뇨제등을 단독 혹은 병합요법으로 복용하였던 환자들로서 고혈압 정도는 경증이 6예, 중등도가 14예였으며(Table 2) 과거병력상 1예에서 당뇨병, 1예에서 백내장이 관찰되었다.

투약 전 실시한 안저감사상 12예는 정상소견을,

2예에서 Keith-Wagener의 분류에 의한 Grade I의 고혈압성 망막변성증을, 3예에서 Grade II을, 2예에서 Grade III을 보였으며 심초음파 검사상에서는 13예에서 정상 소견을, 2예에서 Concentric LVH을, 5예에서 좌심실후벽 비후소견을 보였다(Table 3).

본 연구에서 이차성 고혈압 및 심초음파 검사상 심부전이 있는 자, 임산부, 간질환 및 심장질환이 있는 자, 알코올 상습자, 약물남용자, 정신병자는 제외대상으로 하였고 또한 비협조적이거나 최대용량 투여 후에도 이완기혈압이 5mmHg이상 감소하지 않는 자, 약물부작용이 심한 자, 연구도중 혈압 측정시 수축기혈압이 200mmHg이상이거나 이완기혈압이 120mmHg이상인 경우에는 투약을 중지하였다.

2. 연구 방법

투약전 일반혈액검사, 소변검사, 흉부사진, 혈청생화학검사, 안저검사, 심전도 및 심초음파등의 임상검사를 시행하였다. 대상환자선정 후 처음 2주간은 drug wash out기간을 두어 2주 후 다시 혈압을 측정하여 이완기혈압이 95mmHg이상인 환자들을 대상으로 하였다. 약물 투여량은 fosinopril 10mg을 1일 1회 경구 투여하였으며, 투약 후 4주 말의 이완기혈압이 정상화된 예에서는 계속 10mg으로 유지하였고 이완기혈압이 90mmHg이상인 예에서는 20mg으로 증량하여 8주 말까지 투여하였다. 투약 후 2주마다 내원시 혈압, 맥박, 임상증상 및 부작용을 관찰하였다.

Table 1. Age and sex distribution

Age	Male	Female	Total
20-29	1	0	1
30-39	1	1	2
40-49	0	0	0
50-59	5	6	11
≥ 60	2	4	6
Total	9	11	20

Table 2. Degree of hypertension

DBP(mmHg)	Male	Female	Total
Mild(90-104)	3	3	6
Moderate(105-114)	6	8	14
Total	9	11	20

Table 3. Profiles of hypertensive subjects and antihypertensive effects of fosinopril

Case No.	Age/ Sex	Fundos scopy	ECG finding	Echocardiography finding	Pretreatment SBP/DBP/HR	Posttreatment SBP/DBP/HR	Dosage (mg)	Duration (weeks)
1	62/F	GI	WNL	WNL	228/110/78	176/ 74/76	10	8
2	51/F	WNL	WNL	WNL	162/104/78	134/ 90/80	10	8
3	65/M	WNL	WNL	WNL	158/ 98/70	- / - / -	10	2
4	64/M	GII	LVH	WNL	168/ 98/92	152/ 87/84	10	8
5	66/F	WNL	WNL	WNL	236/114/84	208/108/86	10	8
6	57/M	WNL	LVH	WNL	154/108/68	124/ 86/75	10	8
7	60/F	GII	LVH	WNL	196/114/72	162/ 90/76	10	8
8	51/F	GIII	LVH	Hypertrophy	212/112/84	198/114/96	10	8
9	35/F	WNL	LVH	WNL	180/108/64	164/116/72	10	8
10	39/M	WNL	WNL	Hypertrophy	184/114/85	150/108/80	20	8
11	52/M	GIII	LVH	Conc LVH	204/106/62	178/ 95/65	20	8
12	53/F	WNL	SB	Hypertrophy	174/ 98/54	132/ 86/72	10	8
13	57/F	WNL	WNL	Conc LVH	198/106/74	168/104/72	10	8
14	59/M	GII	WNL	Hypertrophy	148/ 96/68	142/ 92/72	10	8
15	75/F	Cata	LVH	WNL	208/114/95	172/ 92/75	10	8
16	59/F	WNL	LVH	WNL	232/104/64	156/ 87/63	20	8
17	56/F	WNL	WNL	WNL	162/110/64	132/ 88/72	10	8
18	55/M	WNL	LVH	WNL	160/108/77	110/ 90/72	10	8
19	29/M	WNL	WNL	WNL	154/110/87	140/ 92/85	10	8
20	54/M	GI	WNL	Hypertrophy	158/108/82	132/ 88/78	10	8

WNL : within normal limit

GI—III : hypertensive retinopathy grade by Keith-Wagener

Cata : cataract

Conc LVH : concentric left ventricular hypertrophy

SB : sinus bradycardia

3. 효과 판정

Fosinopril의 강압효과는 투약 8주 후에 평가하였는데, 양와위시 이완기혈압이 90mmHg이하로 정상화되었을 때 Normalization로, 양와위시 이완기혈압이 정상화되지 않았지만 10mmHg이상 감소를 보였을 경우에는 Good response로, 고혈압의 중등도에는 관계없이 이완기혈압이 5~10mmHg 감소하였을 경우에는 Fair response로, 이상의 3가지에 해당하지 않을 경우에는 Fail로 평가하였다. 통계수치는 평균±표준편차로 표시하였고, 2주, 4주, 8주 후 Paired t-test 평가하여 p값이 0.05이하인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

대상환자 20예의 투약 전 안저검사소견, 심전도, 심초음파도, 치료전 후 수축기혈압 및 이완기 혈압,

심박수, 투여용량 및 투여기간은 Table 3과 같다.

투약 전 기초혈압은 수축기혈압이 183.8 ± 28.5 mmHg, 이완기혈압이 108.3 ± 9.3 mmHg였으며, fosinopril 10mg씩 1일 1회 투약 후 2주 말의 수축기혈압이 161.5 ± 25.9 mmHg, 확장기혈압이 96.7 ± 10.3 mmHg로 유의한 강압효과를 보였으며($p < 0.05$ by paired t-test) 투약 8주 후 수축기혈압이 154.2 ± 25.4 mmHg, 이완기혈압이 94.1 ± 10.9 mmHg의 강압효과를 보여 투약 후 2주 말의 유의한 강압효과가 지속되었다(Table 5, Fig. 2).

최종 강압효과 판정에서 대상환자 20예 중 15예에서 의미있는 강압효과를 보였으며 이들 중 10예에서 확장기 혈압이 정상화되었으며 3예에서는 확장기혈압이 정상화되지 않았지만 투약 전보다 10 mmHg이상 감소하는 현저한 효과를 보였다. 나머지 3예에서는 고혈압의 중등도에는 관계없지만 확장기혈압이 5~10mmHg이상 감소하였다. 치료에 실패한 경우는 4예로 3예는 불규칙적 투약에 인한

것으로 생각되며 1예는 기침시 동반되는 흉통발생으로 2주 후 투약을 중지하였다(Table 4).

맥박은 투약 전 분당 74.3 ± 10.4 회에서 투약 8주 후 76.4 ± 7.7 회로 유의한 차이가 없었으며 투약 전 시행한 혈청학적 검사에서의 중성지방, 총콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤, 혈액요소질소, 전해질, 요산, 크레아티닌등은 투여 후에도 유의한 변화를 보이지 않았다.

투약 중 발생한 부작용으로는 투약 2주 후에 5예에서 마른기침이 발생하였으나, 투약을 정지할 정도는 아니었으며 1예에서는 기침시 흉통이 발생하여 2주 후 투약을 중지하였다.

고 안

고혈압은 장기치료요법을 통해 이완기혈압을 90 mmHg이하로 유지시킴으로써, 그 합병증의 예방에 목적이 있다. 부적절한 치료시에는 그 합병증인 뇌졸중, 허혈성 심질환, 심부전 및 신부전등으로 성인에 있어 주요한 사망원인이다¹⁻⁶⁾. 따라서 효과적인 강압효과는 물론 장기복용으로 인한 부작용이 문제가 되므로 치료제의 선택에 대한 많은 연구가 시행되었다.

항고혈압제는 이노제, 베타수용체차단제, 혈관이완제, ACE억제제, 칼슘길항제등 5가지 그룹으로

분류되어질 수 있으며, 1988년의 고전적인 단계적 치료방침에 의한 항고혈압제 중 첫단계 약물로는 베타수용체차단제 및 이노제 혹은 칼슘 길항제가 사용되어져 왔다. 그러나 Thiazide계통의 이노제는 장기복용시 고혈당, 전해질 이상, 지질대사의 변화로 인한 동맥경화 유발등의 단점이 있으며^{10,11)} 베타차단제는 폐질환, 울혈성 심부전, 인슐린의존성 당뇨병, 말초혈관질환이 있는 경우에 사용이 어려운 단점이 있다¹⁴⁾. 단계적인 치료방법은 모든 고혈압의 병태생리를 고려하지 않은 획일적인 치료방법이나 최근 혈압제의 선택방향을 보면 개개인에 대한 항고혈압제 선택시 순환기질환 특히 관상동맥 질환의 위험 인자를 감소시키는 데 주안점을 두며, 고혈압과 다른 질환이 동반되었을 경우 다른 질환에 좋은 영향을 미치는 약제를 택하는 등의 개별적 치료방법을 택해 고혈압 환자생활의 질을 향상시키는 방향으로 변하고 있는 추세이다.

ACE 억제제는 약 100년전 Scandinavia에서 레닌을 발견한 후, 1970년대 새로운 항고혈압제로 시도되었으며 최근 본태성 고혈압의 치료와 심부전에 사용이 증가하고 있다. 그 기전은 혈관수축으로 인한 말초혈관의 저항의 증가와, 신장에서 수분과 염분을 저장시킴으로써 혈압의 조절에 중요한 역할을 하는 내인성 혈관 수축제인 Renin-Angiotensin계에 작용하여 Angiotensin II의 생성을 억제함으로써 혈압강하효과가 있고 다른 혈관이완제와는 달리 심한 반응성 빈맥과 심박출량의 증가를 일으키지 않는 장점이 있다⁷⁾. 또한 동맥 및 정맥의 이완을 일으켜 전부하 및 후부하 산소요구량을 감소시킴으로써 심부전과 관상동맥질환에 유용한 것으로 알려져 있다^{15,16)}.

현재 흔히 사용되고 있는 ACE억제제는 대부분 신장으로 배설되기 때문에 신기능이 저하되어 있

Table 4. The antihypertensive effects of fosinopril by response criteria

Antihypertensive effects	2 weeks	8 weeks
Normalization	7	10
Good response	4	3
Fair response	2	2
Fail	7	4
Total	20	19

Table 5. Serial blood pressure changes of fosinopril

	Base Line(n=20)	2 weeks(n=20)	4 weeks(n=19)	8 weeks(n=19)
SBP(mmHg)	185.2 ± 28.6	$161.4 \pm 26.6^*$	$155.5 \pm 21.3^*$	$154.2 \pm 25.4^*$
DBP(mmHg)	109.3 ± 8.4	$96.8 \pm 10.6^*$	$92.6 \pm 10.0^*$	$94.1 \pm 10.9^*$
MBP(mmHg)	133.5 ± 13.9	$118.3 \pm 13.7^*$	$113.6 \pm 11.8^*$	$114.1 \pm 13.6^*$
HR(BPM)	74.3 ± 10.4	75.5 ± 9.1	75.1 ± 10.2	76.4 ± 7.7

HR : heart rate SBP : systolic blood pressure DBP : diastolic blood pressure

BPM : beats per minute MBP : mean blood pressure

(Mean \pm SEM) *p<0.05 compared with before medication

을때 체내의 약물이 축적되고 신기능에 좋지 못한 영향을 준다^{17,18,19)}. 또한 고혈압환자의 신기능은 임상적으로 나타나지는 않더라도 이미 저하되어 있는 경우가 많기 때문에^{20,21)} 주의를 요한다.

Fosinopril은 가장 최근에 개발된 phosphorus를 포함하는 새로운 ACE 억제제로(Fig. 1) 경구투여 후 활성형인 fosinoprilat로 전환되어 투여 2시간 후부터 ACE 활성도를 90% 이상 억제하여 강압효과를 나타낸다. 반감기는 11.5시간으로 다른 ACE 억제제와 유사하며 투여 24시간 후에도 충분한 혈중농도가 유지되어 강압효과가 지속된다고 알려져 있어 하루에 1일 1회 투여로 충분한 강압효과를 유지할 수 있다²²⁻²⁹⁾. 다른 ACE 억제제와의 차이점으로는 Fosinopril이 신장, 간장 두곳으로 배설되는 dual, balanced, compensatory mechanism을 가지고 있어 신기능이 저하되어 있을 때는 간장으로 많이 배설되고 간기능이 저하되어 있을 때는 신장으로 많이 배설되기 때문에 체내에 축적되지 않아 간 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자에 있어서도 용량조절이 필요하지 않다는 것이다²⁰⁻²³⁾. 그리고 Fosinopril은 연령이나 종족에 관계없이 같은 용량을 투여할 수 있어 안심하고 사용할 수 있다.

저자들의 임상시험 결과에서 보면 혈압강하 효과가 수축기와 이완기 공히 통계학적으로 의미있는 하강을 보였고 이것은 Andersen등²⁶⁾, Oren등²⁷⁾, Pool등²⁸⁾의 보고와 일치한다. 또한 심박수의 유의한 변화는 없었는데 이것은 혈중 angiotensin의 저하로 angiotensin에 의한 중추 및 말초 교감신경의 활성도가 둔화됨에 따른 결과일 것으로 설명된 바 있다³²⁾.

일반적으로 만성 고혈압으로 인한 심장의 적응성반응을 보면 좌심실비대, 좌심실확장, 과운동심, 좌심실 부전등의 순서로 진행되며 그 중 좌심실비대는 비교적 초기에 발견되는 소견으로 혈압 및 교감신경자극이 원인이 되며, 그 정도는 혈압의 정도, 기간과 일치하지 않는 것으로 알려져왔다³⁰⁾. 본 연구대상자들은 Fosinopril 투약 전 심초음파도를 시행하였는데, 정상 소견을 보인 예가 13예, Concentric LVH인 경우가 2예, Hypertrophy가 5예이었다. 이들의 각각 이완기 혈압의 강압효과를 비교하여 보면 8주 후 강압효과 판정에서 심초음파상 정상소견을 보였던 경우에는 수축기혈압이 -30.6

mmHg, 이완기혈압이 -11.4mmHg, Concentric LVH인 경우는 수축기혈압이 -28.0mmHg, 이완기혈압이 -6.5mmHg로, Hypertrophy인 경우 수축기혈압이 -24.4mmHg, 이완기 혈압이 -10.4 mmHg로 의미있는 강압효과를 보였다.

나일로 인한 동맥의 고령화는 주로 세포손상에 의한다고 생각되며, 특히 노인성고혈압의 경우 적응기전의 실패, 나이와 관계된 견고성 및 고혈압에 의한 동맥증각의 변화에 의한 것이다. 구조적변화의 가역성 여부가 치료효과와 관련되어, 과도한 교맥질 축적방지 및 탄력소와 교원질의 비율을 증진시켜 고혈압에 의한 세포의 비후를 방지시키면 혈관증각의 두께가 감소하여 혈압의 정상화를 가져올 수 있다. 노인성고혈압의 치료에 대해 fosinopril의 효과를 관찰한 Woo, et al and Gilchrist^{33,34)}의 연구에서 단독요법만으로도 대부분에서 반응이 좋다고 보고하고 있다. 본 연구에서도 60세 이상의 노인 5예에서 8주 후 수축기혈압이 -33.2mmHg로, 이완기혈압이 -19.4mmHg로의 의미있는 강압효과를 보였다.

고혈압성 망막증은 주로 본태성 고혈압이 그 원인으로 작용하며 이완기혈압이 110mmHg이상인 경우 세동맥의 국소적경련을 일으킴으로서 국소허혈에 의한 망막세동맥의 경화로 인한다고 생각되며 이는 고혈압 기간과 비례하므로 임상적으로 고혈압환자에서 고혈압기간에 대한 중요한 지침이 되고 있다. 본 연구의 투약전에 실시한 안저검사 소견상 고혈압성 망막증(Keith-Wagener의 분류)의 Grade I-III을 보여준 7예 중 5예에서 Fosinopril 투여 2주 후 모두 유의한 혈압의 감소를 보였으며, 이 효과는 8주 후 강압판정에서 지속되고 있음을 보여주고 있어 고혈압 망막증을 동반한 고혈압 환자에서도 유의한 강압효과를 보였다.

Fosinopril 복용 후 발생한 부작용들은 객담을 동반하지 않은 기침, 소화불량, 현기증, 두통등으로 다른 ACE 억제제에 비해 그 부작용이 적으며 효율성이 좋은 것으로 보고 되며 기침은 기도내에 bradykinin과 prostaglandin을 비롯한 염증성 매개체의 증가로 인하여 기침 반사능의 감수성이 증가되어 초래되는 것으로 추정된다³¹⁾. 본 연구에서도 투여 2주 또는 4주에 4예에서 객담을 동반하지 않은 기침이 나타났으나 경미하여 투약에 지장을

주지 않았고 1예에서 기침시 동반되는 흉통으로 2주에 투약을 중지하였다. 그리고 Fosinopril은 이뇨제나 베타차단제에 비해 크레아티닌, 뇨산, 공복시의 혈당, 중성지방, 콜레스테롤에 거의 영향을 주지 않고, 다른 약물과 상호작용을 하지 않으며, 간이나 신질환이 있는 경우에도 dual, balanced, elimination mechanism에 의해 사용이 가능하다.

요 약

연구배경 :

고혈압 치료제로 ACE 억제제는 부작용이 적고 우수한 강압제로 알려져있다. Fosinopril은 가장 최근에 개발된 ACE 억제제로 그 특징은 간과 신장으로 동등하게 배설되는 것으로 알려져 있어 fosinopril의 강압효과 및 그 부작용을 관찰하고자 하였다.

방 법 :

이완기혈압이 95~115mmHg인 총 20명(남자 9명, 여자 11명, 연령 29~75세)을 대상으로 Fosinopril 10mg을 1일 1회 경구투여하였으며 4주 말의 이완기혈압이 정상화된 예에서는 10mg을 계속 투여하였고 이완기혈압이 90mmHg이상인 예에서는 20mg으로 증량하여 8주 말까지 투여하였고 SBP, DBP, HR는 2, 4, 8주에 측정, 투약 전후의 LFT, CBC, lipid profile, BUN, creatinine등의 변화를 관찰하였다.

결 과 :

1) 평균혈압, 수축기혈압 및 이완기혈압은 모두 2주에 의미있게 감소하였고 그 강압효과는 4주와 8주까지 지속되었다.

2) 혈압 측정시마다 기록한 맥박수는 임상시험 기간동안 유의한 차이가 없었다.

3) Fosinopril의 강압효과는 10명에서 Normalization, 3명에서 Good response, 2명에서 Fair response를 보였으며 4명에서 효과가 없었다.

4) 본 연구에서 나타난 부작용으로는 객담을 동반하지 않은 기침이 5예(25%)에서, 흉통이 1예(5%)에서 발생하였으나 흉통에 의한 1예를 제외하고는 19예에서 투약이 계속되었다. 또한 투약 전 시행한 혈청학적 검사에서의 중성지방, 총콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤, BUN, 전해질, 요산,

Creatinine등은 투약 후에도 유의한 변화를 보이지 않았다.

결 론 :

이상의 결과로 보아 Fosinopril은 경증 및 중등도 고혈압 환자의 치료에 있어 1일 1회 단독요법으로 작용시간이 길고 강압효과가 우수하며 부작용이 적어 안전하게 사용할 수 있는 항고혈압제라 생각되었다.

References

- 1) Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive agents : *Effects of treatment on morbidity in hypertension. JAMA* 202 : 1028, 1967
- 2) Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Study Group : *The effect of treatment of mortality in mild hypertension. N Engl J Med* 307 : 967-980, 1982
- 3) Helgeland A : *Treatment of mild hypertension : a five year controlled drug trial The Oslo Study. Am J Med* 69 : 725, 1980
- 4) Management Committee of the Australian Therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1 : 1261, 1980
- 5) Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Study Group : *Five year findings of the HDEP ; 1. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. JAMA* 242 : 2562, 1979
- 6) Smith DE, Odel HM and Kernohan JW : *Causes of deaths in hypertension. Am J Med* 9 : 516, 1950
- 7) Kaplan NM : *New Approaches to the therapy of mild hypertension. Am J Cardiol* 51 : 621, 1986
- 8) Flamenbaum W : *Metabolic consequences of antihypertensive therapy. Ann Intern Med* 98 : 875, 1980
- 9) Cutler R : *Effect of antihypertensive agents on lipid metabolism. Am J Cardiol* 51 : 628, 1983
- 10) Tarazi RC, Dustan HP, Edward D : *Long-term thiazide therapy in essential hypertension. Circulation* 41 : 709, 1970
- 11) Ames RP : *Metabolic disturbances increasing the risk of coronary heart disease during diuretics-based antihypertensive therapy : Lipid alterations and glucose intolerance. Am Heart J* 106 : 1297, 1983
- 12) Swartz SL, Willizms GH : *Angiotensin-converting*

- enzyme inhibition and prostaglandins. *Am J Cardiol* 49 : 1405, 1982
- 13) Drayer JI, Weber MA : *Monotherapy of essential hypertension with a converting enzyme inhibitor. Hypertension* 5(Suppl) : 108, 1983
 - 14) Giudicelli JF, Richer C : *Angiotensin converting enzyme inhibition of systemic and regional hemodynamics in rats and human. AJH* 4 : 258S, 1983
 - 15) Dzau VJ : *Mechanism of action of angiotensin-converting Enzyme(ACE) inhibitor in hypertension and heart failure role of plasma versus tissue ACE drugs* 39(Suppl. 2)11, 1990
 - 16) Cleland JGF, Dargie HJ, Hodsman GP : *Captopril in heart failure A double blind controlled trials. Br Heart J* 52 : 530, 1984
 - 17) Mackaness GB : *The future of angiotensin converting enzyme inhibitors. J Cardiovasc Pharmacol* 7 : S30, 1985
 - 18) Ondetti MA : *Structural relationships of angiotensin converting enzyme inhibitors to pharmacologic activity. Circulation(Suppl I)* : 174, 1988
 - 19) Salvetti A : *Newer angiotensin converting enzyme inhibitors. A look at the future. Drugs* 40 : 800, 1990
 - 20) Sica DA, Cutler RE, Parmer RJ, Eord NF : *Comparison of the steady-state pharmacokinetics of fosinopril, lisinopril and enalapril in patients with chronic renal insufficiency. Clin Pharmacokinet* 20 : 420, 1991
 - 21) Hui KK, Duchin KL, Kripalan KJ, Chan D, Kramer PK, Yanagawa N : *Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. Clin Pharmacol* 49 : 457, 1991
 - 22) DeForrest JM, Waldron TL, Harvey C, Scalese B, Rubin B, Powekk JR, Petrillo EW, Cushman DW : *Fosinopril, a phosphinic acid inhibitor of angiotensin converting enzyme : In vitro and preclinical in vivo pharmacology. J Cardiovasc Pharmacol* 14 : 730, 1989
 - 23) Duchin KL, Wacławski AP, Tu JI, Maning J, Frantz M, Willard DA : *Pharmacokinetics, safety and pharmacologic effects of fosinopril sodium, an angiotensin converting enzyme inhibitor in healthy subjects. J Cardiovasc Pharmacol* 31 : 58, 1991
 - 24) Paulson OB, Waldemar G, Andersen AR, Barry DI, Pedersen EV, Schmidt JF, Vorstrup S : *Role of angiotensin in autoregulation of cerebral blood flow. Circulation* 77(Suppl I) : 155, 1988
 - 25) Waldemar G, Ibsen H, Strandgaard S, Andersen AR, Rasmussen S, Paulson OB : *The effect of fosinopril sodium on cerebral blood flow in moderate essential hypertension. AJH* 3 : 464, 1990
 - 26) Andersen RJ, Duchin KL, Gore RD, Herman TS, Michaels RS, Nichola PS, Nolen TM, Wolfson P, Wombolt DG, Zusman R : *Once-daily fosinopril in the treatment of hypertension. Hypertension* 17 : 636, 1991
 - 27) 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
 - 28) Pool JL : *Antihypertensive effect of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor : Findings of Fosinopril Study Group II. Clin Therap* 12 : 520, 1990
 - 29) Sullivan PA, Dineen M, Cervenka J, O'Connor DT : *Effects of fosinopril, a once-daily angiotensin converting enzyme inhibitor, on resting and exercise-induced changes of blood pressure, hormonal variables and plasma potassium in essential hypertension. AJH* 1 : 280S, 1988
 - 30) Tarazi RC : *The heart in hypertension. N Engl J Med* 312 : 308, 1985
 - 31) Fuller RW, Choudry NB : *Increased cough reflex associated with angiotensin converting enzyme inhibitor. Br Med J* 295 : 1025, 1987
 - 32) Daly P, Mettauer B, Rouleau JL, Cousineau D, Burgess JH : *Lack of reflex increase in myocardial sympathetic tone after captopril : potential antianginal effect. Circulation* 71 : 137, 1985
 - 33) Woo J, Woo KS, Kin T, et al : *A single blind, randomized, crossover study angiotensin converting enzyme inhibitor and triamterene and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension in the elderly. Arch Intern Med* 147 : 1386, 1987
 - 34) Gilchrist NL, Nicholls MG, Ewer TC, et al : *A comparison of long acting nifedipine and enalapril in the elderly hypertensives : A randomised, single blind, cross-over study. J Human Hypertensions* 2 : 33, 1988