Review Article Korean Circulation J 2000;30(11):1460-1471

항고혈압치료와 혈관보호 효과

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 내과
박 정 배

Antihypertensive Therapy and Vascular Protection

Jeong Bae Park, MD
Department of Medicine, Samsung Cheil Hospitalm, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

서 론

혈관은 고혈압을 발생 및 지속시키고, 고혈압에 의한 합병증을 유발하는데 중요한 역할을 한다.[1-4] 동맥은 통관 혹은 큰 동맥(conduit or large artery)과 내경 350 μm 이하의 저항혈관(resistance artery)으로 구분되어진다(Fig. 1). 고혈압에 의한 합병증 발생은 혈관의 특성과 위치에 따라 그 역할이 다르다. 큰 혈관(특히 경동맥과 대동맥 등의 elastic artery)은 주로 동맥경화성 합병증을 유발하는 부위이고, 고혈압을 동반하는 경우에는 이를 더욱 악화시키며, 심혈관계질환의 위험인자로 알려져 있는 맥압을 주로 결정한다.[5)6)] 큰 혈관이 경직되고 죽종(atheroma)이 발생하면 수축기혈압이 상승하여, 수축기고혈압을 유발한다.

반면, 요골동맥 및 상완동맥과 같은 큰 근동맥(muscular artery)에서는 내막-중막의 비대를 유발하여 혈관저항을 증가시킨다.[7)] 소동맥(small artery)과 세동맥(arteriole)으로 구성된 저항혈관은 총 말초저항을 유발시키는 결정적인 장소이고,[8-10)] 뇌졸중과 신혈관경화(nephroangiosclerosis)의 발생과도 밀접한 관계가 있다. 또한 소동맥질환은 직접[11)] 또는 관상동맥폐쇄 혹은 동맥경화성 플라크(plaque) 파괴에 의해 심허혈을 유발한다.[12)13)] 미세혈관 구조의 변화 및 내피기능장애 역시 심허혈을 조장한다.[14)] 대규모 역학조사에서 보였듯이 5 6 mmHg의 이완기혈압의 감소가 뇌졸중과 심부전, 신부전의 발생을 기대한 만큼 감소시켰지만, 관상동맥질환의 발생과 그 사망률은 그러하지 못하였다.[15)16)] 지속적인 혈관이상이 그 원인으로 여겨지며, 항고혈압치료의 방향으로 혈압을 떨어뜨리는 것과 더불어, 혈관 구조와 기능 이상을 교정함으로써 더 좋은 결과를 맺을 것으로 기대되어진다.

교신저자 : 박정배, 100-380 서울 중구 묵정동 1-19
성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 내과
전화 : (02) 2000-7249 · 전송 : (02) 2000-7147
E-mail : parkjb@smc.or.kr

고혈압의 혈관변화

혈역학적 스트레스(lateral tensile stress, longitudinal shear stress, pulsatile stress)와 혈액내 순환하는 혹은 조직의 안지오텐신-II, 엔도셀린(endothelin), 산화질소(nitric oxide), 산화 스트레스(oxidative stress) 등의 체액성요소(humoral factors) 등이 고혈압 환자의 혈관의 구조, 기능, 조직의 구성 성분에 변화를 일으킨다(Fig. 2). 혈관의 변화는 이러한 요소들의 상호작용에 의해 결정되어진다. 그러나 동맥의 위치에 따라 그 적응하는 정도와 반응이 다르다(Table 1).

큰 동맥의 혈관변화

고혈압환자의 큰 탄성혈관 혹은 근동맥(proximal art-

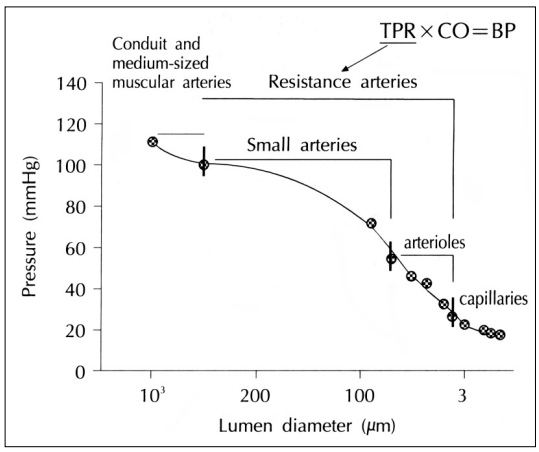

Fig. 1. Profile of blood pressure fall across the vascular tree, showing conduit and mediumsized muscular arteries, and resistance arteries, including small arteries and arterioles, where most of peripheral vascular resistance is generated. TPR, total peripheral resistance ; CO, cardiac output ; BP, blood pressure.

ery)에서는 내막-중막의 비대가 생긴다. 이는 혈관벽에 미치는 스트레스(circumferential wall stress)를 일정하게 유지하려는 혈관의 특성에 따라, 혈압이 상승하면 혈관이 비대해지고 내경이 좁아진다(Laplace 법칙)(Fig. 3). 대동맥, 경동맥 등의 큰 탄성동맥에서는 혈관비대와 혈관확장을 동반한 확장성 비대형 혈관재형성(outward hypertrophic remodeling)이 특징이고, 요골동맥 및 상완동맥 등에는 뚜렷한 혈관확장 없이 혈관비대를 일으킨다.[17]

이러한 변화는 심비대와 함께 고혈압의 초기에 나타나는 현상으로, 향후 고혈압에 의한 합병증을 예측할 수 있는 중요한 지표이기도 하다.[18)19)] 노화와 함께 고혈압이 진행하면, 혈관탄성과 혈압의 역상관 관계에 의해, 또 Young의 점진적 탄성계수(Young 's increme-ntal elastic modulus)의 증가에 의해 혈관이 딱딱해진

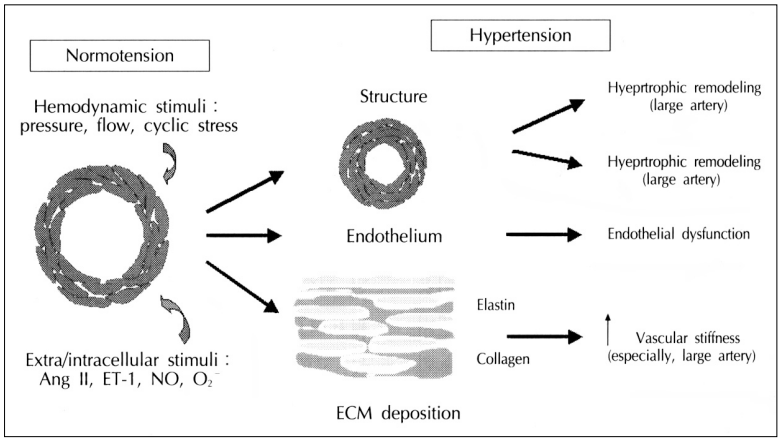

Fig. 2. Hemodynamic effects of tensile stress (pressureinduced), shear stress (flow-induced), cyclic stress (pulse pressure), and intra-/extra-cellular stimuli such as angiotensin II, endothelin-I, nitric oxide, and superoxide anions induce changes in smooth muscle cell structure, endothelium and extracellular matrix. In large arteries, there is media thickening and outward luminal dilation. In small arteries, slight media thickening and inward luminal narrowing, with increased media to lumen ratio and no increase of the cross-sectional area of the media. Endothelial function is impaired, with reduced flow-mediated dilation and decreased response to stimulation by agents like acetylcholine. Hemodynamic and humoral factors influence extracellular matrix deposition and the integrity of elastin lamellae, associated with enhanced collagen deposition. Extracellular matrix changes, cell-fibrillar extracellular attachment and other factors combined to increase vascular stiffness, especially in elastic arteries such as aorta and the carotid.

Table 1. Difference between large and small arterial changes in essential hypertension

	Aorta and other conduit arteries	Resistance(small) arteries
Structure	Increased lumen diameter in large elastic arteries, normal lumen diameter in muscular arteries, increased media thickness increased CSA	Decreased lumen diameter, Increased M/L ratio, no change or slight increase of media thickness, no change in CSA
Endothelial function	Normal or decreased	Normal or decreased
Vascular stiffness	Normal or increased	Normal or decreased initially, increased later

CSA=cross sectional area, M/L=media to lumen ratio

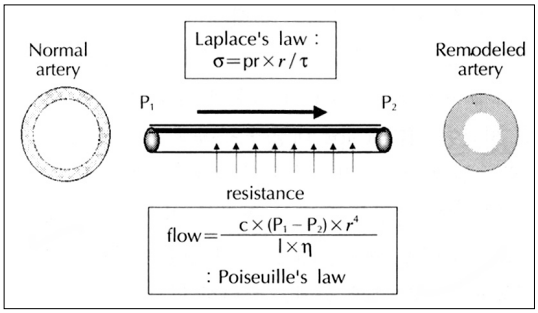

Fig. 3. Relations among pressure, wall stress, resistance and blood flow in a blood vessel segment located anywhere in the circulatory system, especially the small artery and the heart. The structural modifications may be a protective adaptation in the face of elevated blood pressure. To maintain circumferential wall stress (stress=tension/wall width) constant in hypertension, luminal radius decreases and vascular wall thickens. Thus, blood vessel wall thickening may, initially, buffer the damaging effects of high blood pressure on the vascular wall. Overall resistance (pressure/flow) are amplified in inverse proportion to the fourth power of internal radius. σ indicates wall stress ; pr, pressure ; r, radius ; w, wall thickness ; c, constant ; P1 and P2, intraluminal pressure at site 1 and 2 ; l, length of the vessel ; η, viscosity of the blood.

다. 점진적 탄성계수는 혈관벽을 구성하는 성분의 경직 정도에 비례하지만, 혈관벽 구조(geometry)에는 영향을 받지 않는다.[20)21)] 대동맥에서는 중막의 탄력섬유(elastic fiber)가 점차로 약해져 부스러지고, 혈관이 확장되고, 굴곡이 심해지며, 혈역학적인 요소와 체액성요소에 의해 콜라겐이 축적되어 혈관의 경직되어진다. 초음파를 이용하여 동물과[22-24)] 사람의[25-27)] 큰 동맥을 살펴보면, 혈관비대를 관찰할 수 있고, 혈관의 탄력성을 조정함으로써 혈관원주의 스트레스를 일정하게 유지시키는 것을 알 수 있다.[22)28)] 동맥경화성 플라크(atherosclerotic plaque)의 형성은 혈관탄성과 이완에 영향을 미친다.

고혈압이 진행됨에 따라 경동맥 내막-중막이 두터워지고, 그 빈도가 증가한다.[29)] European Lacidipine Study on Atherosclerosis(ELSA)에서[30)] 95% 이상의 고혈압환자에서 경동맥의 내막-중막이 두꺼워져 있고, 80%의 환자에서 "플라크"(≥1.3 mm)가 동반되었다. 1% 이하에서 내막-중막이 1.0 mm 이하였다. 혈관비대는 맥압 및 수축기 혈압과 연관이 있고, 이완기혈압과는 무관하다. 혈관변화와 인슐린저항성에 대한 ICARUS 연구[31)](LIFE substudy)에서 경동맥의 내막-중막 비대는 수축기혈압, 전신 당 섭취지수(whole body glucose uptake indes), 나이와 상관관계가 있고, 공복시 혈청 인슐린과는 무관하였다. 총 경동맥의 이완력은 수축기혈압과는 역상관 관계를 보였고, 전신 당 섭취지수와 비례하였다. 합병증이 없는 고혈압환자에서 시행한 ELSA 연구에서도 이와 비슷한 소견을 보여, 외래 및 활동중 혈압은 혈관 내막-중막 비대와 연관이 있었다.[32)] 결국 경동맥 비대는 관상동맥의 동맥경화증과 유관하며, 내피기능장애 및 동맥경화의 진행과도 밀접한 관계가 있음을 알 수 있다.[33)] Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) 연구에서 백인이 아프리카-미국인보다 지질과 동맥경화과의 관계가 더 뚜렷하였다.[34)] 심혈관질환의 위험이 상대적으로 적은 프랑스 남부지방 사람은 고위험집단보다 내막-중막이 엷은 소견을 보였다.[35)] 그러나 혈압, 나이 및 심혈관계의 다른 위험인자와는 양의 상관관계를 나타내었다. 내피의존형 혈관이완능력을 측정하는 상완동맥의 혈류에 의한 혈관이완능력(flow-mediated vasodilation ; FMD)도 경동맥 비대와 밀접한 상관관계가 있다.[36)]

혈관의 기계적 연구(vascular mechanics)에 대해서 살펴보면, 고혈압 환자 혹은 동물의 통관혈관이 정상혈압을 가진 그룹에 비해 이완성이 약간 더 좋은 것으로 알려져 있다. 고혈압 환자의 요골 동맥이 정상혈압군에 비해 두터워져 있지만, 일정한(isobaric) 혈압에서의 탄성과 이완률이 오히려 높다.[7)] 총 경동맥에서도 비슷한 결과를 보인다.[37)] 오랜 기간 동안 혈압이 조절되지 않았던 고혈압환자에서 혈관의 기계적 특성에 대한 연구가 필요하겠다. 초기에 나타나는 통관혈관의 이완률의 증가는, 고혈압에서 특징적으로 나타나는 비대형 혈관재형성의 효과를 반감할 수 있다. 고혈압성 실험동물에서 탄성동맥의 이완률은 변화가 없거나 약간 증가되어 있다.[23)]

Pulse wave velocity 측정[38)] 혹은 diastolic decay curve analysis를[39)40)] 이용하여 통관혈관의 탄성을 측정하여 보면, 나이가 들고, 고혈압이 진행할 수록 맥압(pulse pressure)의 상승과 더불어 중심혈관(대동맥, 경동맥 등)이 경직된다.[41)] 맥압의 증가는 혈관의 비대형 혈관재형성을 유발하며, 큰 혈관에서 혈압을 완충할 수 있는 능력의 저하는 심비대로 이어져 허혈성 심질환으로 진행한다. 대규모의 임상연구에서 심비대 및 큰 폭의 맥압은 수축기 혈압의 증가와 더불어, 특히 50세 이상의 중년이후에서 심혈관계 질환을 일으키는 중요한 요소로 밝혀져 왔다.[5)6)42)43)] 맥압에 의한 주기적인

혈관이완은 혈관의 평활근세포를 자극하여 비대형 혈관재형성을 유발한다. 고혈압 동물모델에서, 맥압의 떨어지면 소혈관의 혈관두께/내경(wall to lumen) 비가 감소하는 소견을 보였다.[44)45)] 그러나 젊은 그리고 중년의 고혈압환자에서 수축기, 이완기, 평균혈압은 소동맥의 혈관두께/내경 비와 연관이 있었으나, 맥압과는 무관하다.[46)] 이것은 고혈압은 젊은 환자에서는 이완기혈압에 의해 혈관이 영향을 받게 되고, 나이가 들고 점차로 진행하면 혈관이 딱딱해져서 수축기혈압은 상승하고 이완기혈압은 감소하여 맥압이 증가하게 되고 이것은 혈관손상을 더욱 악화시킨다.[47)]

고혈압환자에서 또 하나의 혈관변화는 미세관상동맥에서 일어난다. 관상동맥의 유의한 협착 없이도 관상동맥예비역(coronary reserve)이 감소되어 있다.[11)] 이는 혈관 구조와 기능의 장애에 의하여 자동조절기능과 혈류를 증가시킬 수 있는 능력의 상실에 기인한다. 심외막 관상동맥 및 미세관상동맥의 기능장애는 아세틸콜린에 의한 내피의존성 혈관확장능력 장애와 연관되어 있고,[48)] 이는 산화 스트레스의 증가와도 밀접한 관계가 있다.[49)50)] 이러한 변화는 근위관상동맥의 동맥경화를 악화시킨다. 산화 스트레스가 증가하면 염증성 반응의 증가, cytokine, adhesion molecules, chemoattractants(MCP-1)의 활성화, PAI-1 생성 증가, 혈관 matrix metallo-proteinases 활성화를 유발한다. 이로 인하여 동맥경화성 플라크가 증가하고, 섬유성 덮개(fibrous cap)가 얇아지며, 플라크 어깨의 염증반응을 증가하여, 불안정하게 된다. 혈소판 응집력의 증가와 손상된 내피에 친응집 촉진요소(procoagulant factor)가 활성화되고, 플라크의 분열, 출혈, 혈전생성으로 이어져 결국은 관상동맥혈관을 막고, 급성 관상동맥질환을 유발한다.[12)13)] 고혈압환자의 관상동맥의 미세혈관예비력이 감소되어 있기 때문에 이러한 일련의 사건들은 심근에 더욱 심각한 손상을 유발한다.

소동맥의 혈관변화(Table 2)

경증의 고혈압환자에서 처음 혹은 흔히 나타나는 종말기관장애(target organ damage)는 저항혈관의 재형성이다(Fig. 4). 이는 심비대 혹은 내피기능장애에 비

Table 2. Small arteries in mild to moderate essential hypertension

	Normotensive	Hypertensive	Effect of Antihypertensive drugs
Wall stress	Normal	Normal	Unchanged
Structure (M/L)	Normal	Increased	Reversed with CCB, ACEI, AT1RA ; unaffected by BB
Endothelial function (Acetylcholine response)	Normal	Normal or decreased	Improved by CCB, ACEI, AT1RA ; unaffected by BB
Vascular stiffness	Normal, increase with aging	Unchanged, decreased or increased depending on stage of HBP	Decreased stiffness with AT1RA ; unaffected by BB

M/L : media to lumen ratio, CCB : calcium channel blocker, ACEI : angiotensin converting enzyme inhibitor, AT1RA : angiotensin type 1 receptor antagonist, BB : beta blocker, HBP : hypertension

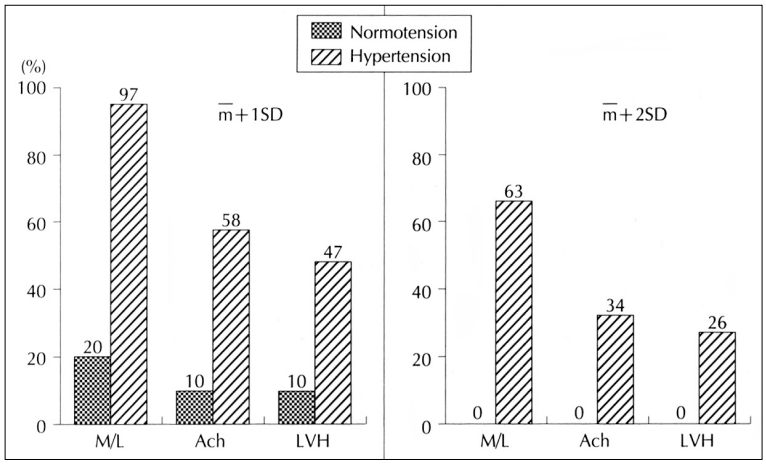

Fig. 4. Prevalence of structural changes (media to lumen ratio or M/L), endothelial dysfunction (impaired maximal acetycholine-induced relaxation) and LVH by ECG in human resistance arteries from hypertensive patients. In this group, cardiac hypertrophy by ec-hocardiogram was 34%. Abnormality was defined as greater than the mean of normotensive subjects' resistance artery M/L ratio, or lower than their mean maximal acetylcholine relaxation, +1SD or 2SD for the parameter examined.[51)]

해 2배 정도 빈번하고 경동맥의 내막-중막 비대나 미세단백뇨의 출현과 신혈관 경화가 생기기 이전에 나타난다.[51] 혈압은 심박출량과 총 말초혈관 저항에 의해 유지되어 지는데, 성인에서 발견된 고혈압은 심박출량에는 큰 변화가 없고, 주로 총 말초혈관 저항의 증가에 의해 혈압이 증가한다. 이는 교감신경의 항진, 레닌-안지오텐신계의 발달, 혈관비대, 내피의존의 이완작용의 둔화 및 수축작용의 증가에 의해 총 말초혈관 저항이 증가하게 된다. Fig. 1에서 보듯이 심장에서 멀어질수록 혈압이 떨어진다. 가장 큰 폭의 혈압감소는 저항혈관(혈관내경 300 μm 이하) 에서 일어나고, 이는 대부분의 혈관저항이 이 부분에서 일어나는 것을 의미한다. 혈관저항은 Poiseuille의 법칙(혈관의 저항은 혈관내경 4제곱에 반비례한다)을 충실히 따르고, 따라서 조그마한 혈관내경의 감소는 혈류의 흐름에 커다란 저항을 불러일으킨다(Fig. 3). 경증 고혈압환자의(고혈압 1, 2기) 대부분에서 말초혈관의 재형성이(eutrophic remodeling ; 혈관 비대 없이 혈관 내경의 감소) 일어나고,[45)51)52)] 이는 심비대, 경동맥 비대, 미세단백뇨, 신혈관경화(nephro-angiosclerosis)가 나타나기 전에 나타난다. Eutrophic remodeling은 혈관의 경직성,[53)] 평활근세포 수의 증가 혹은 세포비대를 동반없이[52)] 좁아진 혈관안쪽으로 세포의 재배치에 의해 일어난다. 세포adhesion molecules,[54)] extracellular matrix의 축척, 섬유물의 재배치가 일부 그 원인이 된다. 자연발생 고혈압쥐(spontaneously hypertensive rat)[54)55)]와 고혈압 환자에서 저항혈관내 콜라겐 축적이 관찰되었다. 그러나 고혈압이 진행하여 중증의 고혈압이 되면, eutrophic remodeling은 혈관 평활근세포의 비대 및 증식을 동반하게 되어 비대형 혈관재형성으로 발전한다(Fig. 5).[53)] 이때는 성장이 세포고사(apoptosis)를 능가한다.[57)]

고혈압 환자의 소동맥에도 기능 변화가 나타난다. 안지오텐신-II를 주입하면 혈관 중막의 장력(tension)은 증가하나, 다른 혈관수축물질에 대한 반응은 감소한다.[52)58)59)] 저항혈관의 구조 변화는 혈관수축반응을 증폭시켜 혈관긴장을 증가시킨다.[1)] 고혈압 실험동물과[60)61)] 사람에서[61)62)] 아세틸콜린에 대한 혈관확장능력은 떨어져 있고, 내피의존성확장능력의 감소는 혈관의 산화 스트레스의 증가에 의해[63)] 산화질소의 생성저하나 대사의 증가로 이어지고, 궁극적으로 고혈압에 의한 동맥경화증의 합병증을 일으킨다.

항고혈압약물의 혈관에 대한 효과

큰 동맥에서의 항고혈압치료 효과

큰 동맥에서의 항고혈압치료반응은 대부분 동물실험

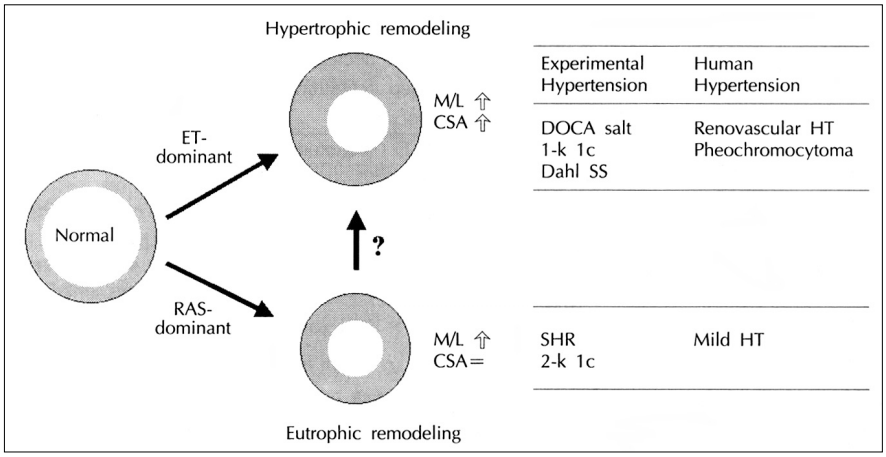

Fig. 5. Schematic drawing depicting eutrophic remodeling and hypertrophic remodeling of resistance arteries in hypertension and potential agents playing roles in determining the nature of remodeling. As hypertension progresses, it is possible but unproven that eutrophic remodeling may evolve toward hypertrophic remodeling under the combined influence of angiotensin II endothelin-1, other growth factors, and high blood pressure. Eutrophic remodeling is commonly seen in the experimental hypertensive rats, such as SHR, and 2-kidney 1 clip hypertensive rats and mild human hypertension. Hypertrophic remodeling in small arteries are observed in relative severe form of hypertension, like DOCA-salt, 1-kidney 1 clip, and Dahl salt-sensitive experimental rats and renovascular hypertension and pheochromocytoma in human. M/L indicates media-to-lumen ratio ; CSA, cross-sectional area.

에서 이루어졌다. 칼슘통로차단제, 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제, 그리고 최근 안지오텐신-II(AT_1) 수용체 억제제 등은 유전적 및 레닌-의존형 고혈압 모델에서 통관혈관의 혈관내피세포 기능이상을 교정하였다.[55)64)] 또한 이러한 약물들은 대동맥에서 콜라겐의 축적을 감소하였다.[65)66)] ACE 억제제, AT_1 수용체 억제제는 혈관비대를 감소시키고 혈관 경직성을 감소하였다.[67)68)] 자연발생 고혈압쥐에서 ACE 억제제 및 칼슘통로차단제는 대동맥혈관에서 세포고사를 유발하여 혈관비대를 억제하였다.[57)] 고혈압 환자를 대상으로 시행한 Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study(MIDAS)에서, 혈압감소에 따라 경동맥 내막-중막의 감소를 관찰할 수 있었으나, isradipine과 이뇨제로 치료받은 두 군간에는 차이가 없었다.[69)]

VHAS 연구(verapamil or chlorthalidone on carotid intimamedia thickness)에서 경동맥 두께의 감소는 적었지만, 이는 심혈관계질환의 발생과 긴밀한 관계를 보여주었다.[70)] 최근 임상시험에서[71)] 8주간의 ACE 억제제인 perindopril은 요골동맥의 비대와 경동맥의 탄성(compliance)을 증가시키고, 상완동맥에서 혈관확장능력을 대변하는 혈류에 의한 혈관이완(FMD)을 증가시켰다. 반면 다른 ACE 억제제, AT_1 수용체 차단제 혹은 칼슘통로차단제는 혈관기능을 호전시키지 못하였다. 이런 예상 밖의 결과는 아마도 치료기간이 짧았다는 점, 약제의 용량이 서로 다른점 등에 의한 것으로 생각되어진다. 왜냐하면 위의 약제 모두는 고혈압환자에서 1년간 치료하였을 때 저항혈관의 내피의존형 기능을 모두 호전시켰고, 또 저항혈관과 상완동맥과의 내피의존형 기능은 서로 밀접한 상관관계를 나타내었기 때문이다(r^2=0.57, p<0.001).[72)] 혈관기능에 대한 항고혈압약제 효과는 Taddei S의 종설에서 잘 정리되어 설명되어 있다.[73)]

큰 동맥에서의 일부 고혈압약제의 유순도의 증가는 1) 단순히 혈압의 감소에 의한 효과와 2) 혈관조직의 레닌-안지오텐신 억제에 따른 직접효과에 의한 것으로 여겨진다. 안지오텐신-II의 억제에 따른 콜라겐과 혈관평활근세포 사이의 연결고리를 완화시키고, 혈관을 경직시키는 콜라겐의 형성을 억제하고 대사를 증가시킴으로써, 혈관을 보다 탄력성있게 만든다. 반면 베타차단제는 큰 혈관에서 탄성과 이완능력에 영향을 미치지 못하였다.

소동맥(말초저항혈관)에서의 항고혈압치료 효과(Table 2)

자연발생 고혈압쥐에게 칼슘통로차단제,[74)75)] ACE 억제제,[74-80)] AT_1 수용체 억제제의[80)81)] 투여는 내피세포확장능력 이상과, 혈관재형성을 정상화시키고, 콜라겐의 증가를 억제하였다.[54)56)] ACE 억제제는 안지오텐신-II의 생성을 억제하거나(산화 스트레스의 감소),

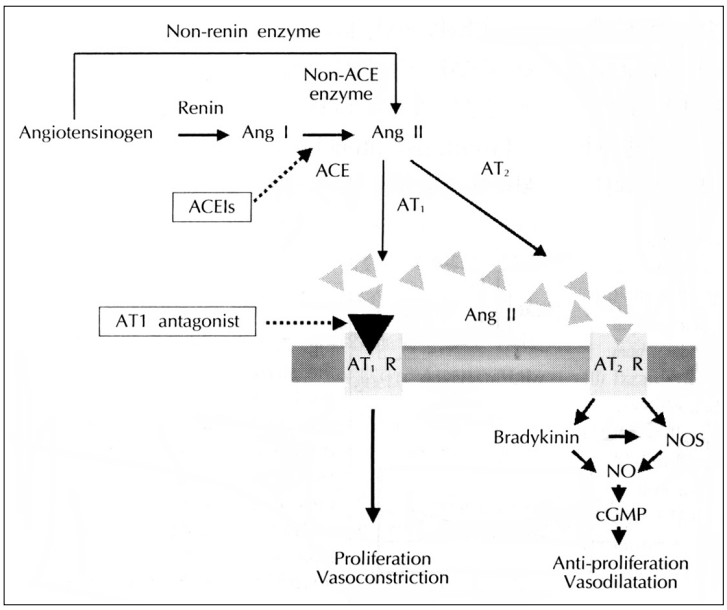

Fig. 6. Pathways of angiotensin II (Ang II) generation and action sites of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and angiotensin II type 1 (AT_1) receptor antagonist. There are dual pathways for generation of Ang II in human resistance arteries, mediated by ACE and by a chymostatin-sensitive enzyme, presumably chymase. AT_1 receptor antagonist act via blockade of Ang II-induced growth, and unblocked AT_2 may stimulate NO production, which has antigrowth and proapoptotic effects.

bradykinin을 축적(산화질소의 생성)함으로써 혈관기능을 향상시킨다(Fig. 6). 반면 losartan 및 이후에 개발된 AT_1 수용체 차단제는 직접 안지오텐신-II에 작용하여 세포성장을 억제한다.[82] 또한 AT_1 수용체를 억제함으로써 상대적으로 AT_2 수용체를 활성화시켜 산화질소를 증가시키고[83] 혈관세포성장을 억제하고,[84] 세포고사를 증가시켜[85] 혈관보호 효과를 증대시킨다(Fig. 6). 반면 propranolol,[77] minoxidil,[86] hydralazine[87][88] 등은 혈압을 떨어뜨렸지만, 혈관비대를 완화시키지는 못하였다. 반면 항산화효과가 있는 carvedilol은 strokeprone 자연발생 고혈압쥐(SHRsp)의 소동맥에서 혈관의존성 기능장애를 교정하였다.[89] 최근 vasopeptidase inhibitors(ACE 뿐만 아니라 neutral endopeptidase를 억제하여 natriuretic peptide, bradykinin, 다른 항고혈압물질 등을 증가시킴)는 SHRsp에서 혈압강하 효과가 탁월하였으며, 혈관 비대 및 재형성을 강력하게 억제할 수 있었다.[89]

최근 고혈압 및 심혈관계질환에서 endothelin에 대한 연구가 활발히 이루어져 왔고, endothelin계의 발견은 ET_A와 ET_B 수용체 차단제를 발견하게 되었다. ET_A/ET_B 혼합형과 선택적 ET_A 차단제는 소금예민형(saltsensitive)과 인슐린저항성 고혈압 동물모델에서 혈압을 감소시키고, 혈관 구조 및 기능을 교정할 수 있었다.[90] SHPsp처럼 심한 형태의 고혈압모델에서 endothelin 길항제는 혈압을 떨어뜨리는 효과는 적었지만, 혈관구조를 교정하고 생명을 연장할 수 있었다.[91][92] 만약 이것이 사람에서도 적용될 수 있다면, endothelin 길항제는 큰 혈압의 감소 없이도 혈관보호 효과를 기대할 수 있을 것이다. 이것은 고혈압의 임상연구나 치료방향이 늘 적절한 혈압수준 이하로 떨어뜨리려는 노력(실제로 서구에서 고혈압환자의 5 27%에서만 이상적 혈압을 유지할 수 있었다)에 반대하는 결과로, 고혈압 합병증의 억제차원에서 endothelin 길항제의 개발은 중요한 의미를 가지고 있다고 하겠다.

최근 소동맥에 대한 연구방법의 발달로 사람의 저항혈관에 대한 직접 연구도 가능하게 되었다. 사람의 둔부에서 $0.5\times0.5\times0.5$ cm^3 정도의 조직을 떼어 내어 말초혈관을 분리하여 일정한 혈압을 유지한 상태에서 혈관의 구조 및 기능을 검사할 수 있게 되었다(pressurized myograph 혹은 wire myograph)(Fig. 7). 고혈압환자의 저항혈관을 분리하여 혈관의 구조와 기능을 조사하였던 바, 항고혈압약제에 따른 차이를 구별할 수 있었다. 1년[93] 혹은 2년[94] 동안의 ACE 억제제인 cilazapril, 1년 동안 perindopril[95]과 베타차단제인 atenolol로 치료하였을 때, ACE 억제제는 둔부의 피하조직에서 떼어낸 저항혈관의 혈관재형성은 교정할 수 있었지만, 베타차단제는 혈압감소의 정도는 비슷하였지만 혈관구조의 개선은 없었다. 아세틸콜린에 의한 내피의존형 혈관기능도 ACE 억제제은 호전시킬 수 있었던 반면에, 베타차단제는 그러한 효과가 없었다.[93][96] 혈관의 구조와 기능에 대한 효과는 lisinopril로 치료하였을 때 3년후에도 지속되었다.[97] 더욱 최근에 losartan과 atenolol를 고혈압 1 2기 환자를 대상으로 1년간 치료한 후 조직검사를 시행하였던 바, 혈압의 감소는 두 군 모두에서 150/99 mmHg에서 130/84 mmHg로 비슷하게 감소하였지만, losartan 치료 군에서만 말초저항혈관 구조와 기능이상을 정상화시킬 수 있었고, atenolol은 영향을 미치지 못하였다.[98]

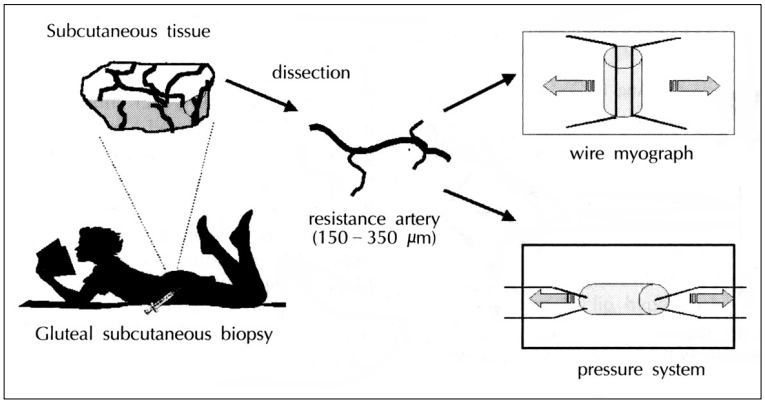

Fig. 7. Two different techniques for the study of human small vessel remodeling in vitro : one is the wire myograph method (which is initially designed for functional studies of small vessels), and the other is the pressurized artery preparation (which is lately developed and more physiologic), both of which can be followed by histological examination of fixed vessels.

Losartan과 atenolol 투여군에서 혈압을 조절하기 위하여 이뇨제를 추가하여도 혈관에 대한 반응을 변화가 없었다. 안지오텐신-II의 생성에는 ACE와 chymostatin-sensitive 효소(특히 chymase)의 이중통로가 있다는 것을 감안하면, 선택적인 안지오텐신-II의 억제가 혈관에 대한 작용이 우수하다는 것을 암시한다 할 수 있다.[99] Losartan 치료군에서는 혈관구조 및 기능의 정상화 이외에도 베타차단제 치료군에서 볼 수 없었던, 저항혈관의 경직성을 완화시킬 수 있었다.[100] 서방형 칼슘길항제(nifedipine GITS)에서도 저항혈관의 구조와 기능의 회복을 관찰할 수 있었다.[101] 둔부의 피하조직에서 떼어내 저항혈관의 혈관두께/내경비는 상완에서의 최대혈관확장시의 최소혈관저항과 밀접한 관계를 나타낸다.[102] 또한 고혈압환자의 둔부 저항혈관은 고혈압쥐의 관상동맥 및 신혈관과 비슷한 양상을 보여주었다. 고혈압환자는 관상동맥 미세순환의 장애를 동반한다.[11] Enalapril의 투여로 관상동맥 예비력이 호전되었는데, 이는 관상동맥의 미세혈관의 구조와 기능 이상이 좋아졌다는 의미를 지니고 있다.[103][104]

이는 ACE 억제제 quinapril을 이용한 임상연구[67](TREND ; Trial on Reversing Endothelial Dysfunction)에서 정상혈압을 가진 관상동맥환자의 혈관이완능력이 호전되는 것과 잘 일치한다. 다른 칼슘차단제인 lacidipine[106]에서도 에세틸콜린에 의한 상완혈관의 혈류 흐름이 호전되었다. 이는 칼슘길항제 역시 고혈압환자의 관상동맥의 혈관운동 이상을 정상화시킬 수 있었는데, 혈관 기능의 회복은 혈관보호와 관련이 있을 것으로 여겨진다.

결 론

고혈압환자에서 항고혈압치료가 혈관의 구조 및 기능을 정상화시키는 것이, 혈압을 떨어뜨리는 것 만큼 혹은 그 이상의 효과는 있을지는 아직 확실하지 않다. UK Prospective Diabetes Study Group(UKPDS)[108]에서 captopril과 atenolol이 비슷하게 대혈관 합병증을 감소시켰다. Captopril Prevention Project(CAPPP)[109]의 captopril과 고전적인 치료와의 비교연구에서는 captopril 군에서 심혈관계 사망률이 적게 나타나고, 심근경색증은 비슷하고, 뇌졸중은 더 많이 나타났다. 그러나 이 임상연구에서 captopril 군에서 초기 및 실험이 진행되는 동안 혈압이 높게 유지되어 있어서 환자의 분류에 문제가 제기되었다 최근 발표된 STOP-2[110] 및 HOPE[111] 연구에서 레닌-안지오텐신계의 차단은 단순히 혈압 강하이외에 심혈관계질환의 추가 보호작용이 있음을 뚜렷이 보여주고 있다. 이것은 Glasgow Blood Pressure Clinic[112]의 연구에서도 입증되었는데, 총 사망률 및 심혈관질환에 의한 사망률 모두 ACE 억제제의 투여 군에서만 뚜렷이 나타났다. 이러한 항고혈압제의 혈관보호작용이 심혈관계질환에 의한 사망률과 이환률을 감소시킬 수 있을지는 앞으로 대규모 연구를 통하여 증명되어야 하겠다.

■ 감사문

이 글은 캐나다 IRCM(Clinical Research Institute of Montreal) 연구소 Dr Ernesto L Schiffrin의 절대적인 도움을 받았으며, 진심으로 감사 드립니다.

REFERENCES

1) Folkow B. *Physiological aspects of primary hypertension. Physiol Rev 1982;62:347-504.*
2) Mulvany MJ, Aalkjaer C. *Structure and function of small arteries. Physiol Rev 1990;70:921-71.*
3) Schiffrin EL. *Reactivity of small blood vessels in hypertension. Relationship with structural changes. Hypertension 1992;19(Suppl. II):II-1-II-9.*
4) Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. *Small artery structure in hypertension: Dual processes of remodelling and growth. Hypertension 1993; 21:391-7.*
5) Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. *Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. J Hypertens 1995;13:413-9.*
6) Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. *Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. Hypertension 1998;32:560-4.*
7) Hayoz D, Rutschmann B, Perret F, Niederberger M, Tardy Y, Mooser V, *et al. Conduit artery compliance and distensibility are not necessarily reduced in hypertension. Hypertension 1992;20:1-6.*
8) Christensen KL, Mulvany MJ. *Mesenteric arcade arteries contribute substantially to vascular resistance in conscious rats. J Vasc Res 1993;30:73-9.*
9) Folkow B. *Hypertensive structural changes in systemic precapillary resistance vessels: how important are they for in vivo haemodynamics? J Hypertens 1995;13:1546-59.*
10) Izzard AS, Heagerty AM. *Hypertension and the vasculature: arterioles and the myogenic response. J Hypertens 1995;13:1-4.*
11) Brush JE, Cannon RO, Schenke WH, Bonow RO, Leon MB, Maron BJ, *et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1988;319:1302-7.*
12) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. *The pathogenesis of acute coronary syndromes. N Engl J Med*

1992;326:242-50, 310-8.
13) Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P. *Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. J Cardiovasc Pharmacol 1998;32:S62-S66.*
14) Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A. *Coronary endothelial dysfunction is associated with myocardial perfusion defects. Circulation 1997;96:3390-5.*
15) Collins R, Peto F, MacMahon S, Herbert P, Fiebach NH, Eberlein KA, *et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 2: short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827-38.*
16) MacMahon SW, Cutler JA, Stamler J. *Antihypertensive drug treatment. Potential, expected, and observed effects on stroke and on coronary heart disease. Hypertension 1989;13 (Suppl. 1):I-45-I-50.*
17) Nichols WW, O'Rourke MF, *eds. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London, UK: E. Arnold;1998. p.377-95.*
18) Tice FD, Peterson JW, Orsinelli DA, Binkley PF, Cody RJ, Guthrie R, *et al. Vascular hypertrophy is an early finding in essential hypertension and is related to arterial pressure waveform contour. Am Heart J 1996;132:621-7.*
19) Roman MJ, Pickering TG, Pini R, Schwartz JE, Devereux RB. *Prevalence and determinants of cardiac and vascular hypertrophy in hypertension. Hypertension 1995;26:369-73.*
20) Laurent S, Girerd X, Mourad JJ, Lacolley P, Beck L, Boutouyrie P, *et al. Elastic modulus of the radial artery wall material is not increased in patients with essential hypertension. Arterioscler Thromb 1994;14:1223-31.*
21) Weber R, Stergiopulos N, Brunner HR, Hayoz D. *Contributions of vascular tone and structure to elastic properties of a mediumsized artery. Hypertension 1996;27 (Pt 2):816-22.*
22) Zanchi A, Wiesel P, Aubert JF, Brunner HR, Hayoz D. *Time course changes of the mechanical properties of the carotid artery in renal hypertensive rats. Hypertension 1997;29:1199-203.*
23) van Gorp AW, van Ingen Schenau DS, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, De Mey JG. *Aortic wall properties in normotensive and hypertensive rats of various ages in vivo. Hypertension 1995;26:363-8.*
24) Lacolley P, Bezie Y, Girerd X, Challande P, Benetos A, Boutouyrie P, *et al. Aortic distensibility and structural changes in sinoaortic-denervated rats. Hypertension 1995; 26:337-40.*
25) Gariepy J, Massonneau M, Levenson J, Heudes D, Simon A. *Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. Groupe de Prevention Cardio-vasculaire en Medecine du Travail. Hypertension 1993;22: 111-8.*
26) Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, Safar M, Mancia G, Laurent S. *Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. J Am Coll Cardiol 1998;31:1064-73.*
27) Laurent S. *Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. Hypertension 1995;26:355-62.*
28) Roman MJ, Saba PS, Pini R, Spitzer M, Pickering TG, Rosen S, *et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. Circulation 1992;86:1909-18.*
29) Levenson J, Simon A. *Phase III and phase IV trials: Noninvasive assessment of efficacy endpoints in vessel walls. Am J Cardiol 1998;81:67F-68F.*
30) Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Pal CD, *et al. Risk factors associated with alterations in carotid intimamedia thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. Hypertension 1998;16:949-61.*
31) Olsen MH, Fossum E, Hjerkinn E, Wachtell K, Hoieggen A, Nesbitt SD, *et al. Relative influence of insulin resistance versus blood pressurE on vascular changes in longstanding hypertension. ICARUS, a LIFE sub study. J Hypertens 2000;18:75-81.*
32) Khattar RS, Senior R, Swales JD, Lahiri A. *Value of ambulatory intraarterial blood pressure monitoring in the long term prediction of left ventricular hypertrophy and carotid atherosclerosis in essential hypertension. J Human Hypertens 1999;13:111-6.*
33) GBJ Mancini. *Carotid intimamedia thickness as a measure of vascular target organ damage. Curr Hypertens Reports 2000;2:71-7.*
34) Sorlie PD, Sharrett AR, Patsch W, Schreiner PJ, Davis CE, Heiss G, *et al. The relationship between lipids/lipoproteins and atherosclerosis in African Americans and Whites: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Ann Epidemiol 1999;9:149-58.*
35) Ferrires J, Elias A, Ruidavets JB, Cantet C, Bongard V, Fauvel J, *et al. Carotid intimamedia thickness and coronary heart disease risk factors in a lowrisk population. Hypertension 1999;17:743-8.*
36) Thalhammer C, Balzuweit B, Busjahn A, Walter C, Luft FC, Haller H. *Endothelial cell dysfunction and arterial wall hypertrophy are associated with disturbed carbohydrate metabolism in patients at risk for cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1173-9.*
37) Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, *et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. Hypertension 1994;23 (Pt 2):878-83.*
38) Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, *et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. Hypertension 1995;26:485-90.*
39) Watt TB Jr, Burrus CS. *Arterial pressure contour analysis for estimating human vascular properties. J Appl Physiol 1976;40:171-6.*
40) McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, *et al. Agerelated abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. Hypertension 1999;33:1392-8.*
41) Kelly RP, Tunin R, Kass DA. *Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle. Circ Res 1992;71:490-502.*
42) Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. *Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. Circulation 1996;93: 697-703.*
43) Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. *Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and largeartery remodeling. Circulation*

1999;100:1387-93.

44) Baumbach G. *Effects of increased pulse pressure on cerebral arterioles. Hypertension 1996;27:159-67.*
45) Christensen KL. *Reducing pulse pressure in hypertension may normalize small artery structure. Hypertension 1991; 18:722-7.*
46) Schiffrin EL, Deng LY. *Relationship of small artery structure with systolic, diastolic and pulse pressure in essential hypertension. J Hypertension 1999;17:381-7.*
47) O'Rourke M, Frohlich ED. *Pulse pressure: Is this a clinically useful risk factor? Hypertension 1999;34:372-4.*
48) Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. *Loss of flow-dependent coronary artery dilatation in patients with hypertension. Circulation 1995;91:1624-8.*
49) Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. *Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. Circulation 1997;96:1513-9.*
50) Gokce N, Keaney JF, Jr Frei B, Holbrook M, Olesiak M, Zachariah BJ, *et al. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. Circulation 1999;99:3234-40.*
51) Park JB, Schiffrin EL. *Small artery remodeling is the first manifestation of target organ damage in mild essential hypertension. J Hypertens. 2001 (in press).*
52) Korsgaard N, Aalkjr C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. *Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. Hypertension 1993; 22:523-6.*
53) Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjaer C, Heagerty AM, Korsgaard N, Schiffrin EL, *et al. Vascular remodeling. Letter to the Editor. Hypertension 1996;27:505-6.*
54) Intengan HD, Thibault G, Li JS, Schiffrin EL. *Resistance Artery Mechanics, Structure, and Extracellular Components in Spontaneously Hypertensive Rats Effects of Angiotensin Receptor Antagonism and Converting Enzyme Inhibition. Circulation 1999;100:2267-75.*
55) Sharifi AM, Li JS, Endemann D, Schiffrin EL. *Comparison of effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril and the calcium channel antagonist amlodipine on small artery structure and composition, and on endothelial dysfunction in SHR. J Hypertens 1998;16:457-66.*
56) Intengan HD, Deng LY, Li JS, Schiffrin EL. *Mechanics and composition of human subcutaneous resistance arteries in essential hypertension. Hypertension 1999;33(part II): 366-72.*
57) Sharifi AM, Schiffrin EL. *Apoptosis in vasculature of spontaneously hypertensive rats: effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium channel antagonist. Am J Hypertens 1998;11:1108-16.*
58) Aalkjaer C, Heagerty AM, Petersen KK, Swales JD, Mulvany MJ. *Evidence for increased media thickness, increased neuronal amine uptake, and depressed excitation-contraction coupling in isolated resistance vessels from essential hypertensives. Circ Res 1987;61:181-6.*
59) Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. *Blunted effects of endothelin upon small subcutaneous resistance arteries of mild essential hypertensive patients. J Hypertens 1992; 10:437-44.*
60) Lockette W, Otsuka Y, Carretero O. *The loss of endothelium-dependent vascular relaxation in hypertension. Hypertension 1986;8(Suppl. 2):II-61-II-66.*
61) Deng LY, Li J-S, Schiffrin EL. *Endothelium-dependent relaxation of small arteries from essential hypertensive patients. Clin Sci 1995;88:611-22.*
62) Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. *Abnormal endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990;323:22-7.*
63) Tschudi MR, Mesaros S, Lscher TF, Malinski T. *Direct in situ measurement of nitric oxide in mesenteric resistance arteries. Hypertension 1996;27:32-5.*
64) Hoshino J, Nakamura T, Kurashina T, Saito Y, Sumino H, Ono Z, *et al. Antagonism of ANG II type 1 receptors protects the endothelium during the early stages of renal hypertension in rats. Am J Physiol 1998;275(Pt 2):R1950-R1957.*
65) Benetos A, Levy BI, Lacolley P, Taillard F, Duriez M, Safar ME. *Role of angiotensin II and bradykinin on aortic collagen following converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:3196-201.*
66) Nishikawa K. *Angiotensin AT 1 receptor antagonism and protection against cardiovascular end-organ damage. J Hum Hypertens 1998;12:301-9.*
67) Koffi I, Lacolley P, Kirchengaast M, Pomies JP, Laurent S, Benetos A. *Prevention of arterial structural alterations with verapamil and trandolapril and consequences for mechanical properties in spontaneously hypertensive rats. Eur J Pharmacol 1998;13:51-60.*
68) Ceiler DL, Nelissen-Vrancken HJ, De Mey JG, Smits JF. *Effect of chronic blockade of angiotensin II-receptor subtypes on aortic compliance in rats with myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:630-7.*
69) Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, *et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. JAMA 1996; 276:785-91.*
70) Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. *The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intimamedia thickness. J Hypertens 1998;16:1667-76.*
71) Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. *Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). J Am Coll Cardiol 2000;35:60-6.*
72) Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL. *Endothelial function in large and small arteries is closely correlated in human hypertension. J Hypertens. 2001 (in press).*
73) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. *Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension. Curr Hypertens Reports 2000;2: 64-70.*
74) Dohi Y, Criscione L, Pfeiffer K, Lscher TF. *Angiotensin bloc-kade or calcium antagonists improve endothelial dysfunction in hypertension: studies in perfused mesenteric resistance arteries. J Cardiovasc Pharmacol 1994;24: 372-9.*
75) Li J-S, Schiffrin EL. *Effect of calcium channel blockade or angiotensin converting enzyme inhibition on structure of coronary, renal and other small arteries in SHR. J Ca-*

rdiovasc Pharmacol 1996;28:68-74.
76) Harrap SB, Van der Merwe WM, Griffin SA, McPherson F, Lever AF. *Brief angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in young spontaneously hypertensive rats reduces blood pressure long-term. Hypertension 1990;16:603-14.*
77) Deng LY, Schiffrin EL. *Effect of antihypertensive treatment on response to endothelin of resistance arteries of hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol 1993;21:725-31.*
78) Thybo NK, Korsgaard N, Eriksen S, Christensen KL, Mulvany MJ. *Dosedependent effects of perindopril on blood pressure and smallartery structure. Hypertension 1994;23:659-66.*
79) Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, Bettoni G, Muiesan ML, Cinelli A, *et al. Effects of low and high doses of fosinopril on the structure and function of resistance arteries. Hypertension 1995;26:118-23.*
80) Shaw LM, George PR, Oldham AA, Heagerty AM. *A comparison of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor antagonism on the structural changes associated with hypertension in rat small arteries. J Hypertens 1995;13:1135-43.*
81) Li J-S, Sharifi MA, Schiffrin EL. *Effect of AT 1 angiotensin receptor blockade on structure and function of small arteries in SHR. J Cardiovasc Pharmacol 1997;30:75-83.*
82) Li JS, Touyz RM, Schiffrin EL. *Effect of AT 1 and AT_2 angiotensin receptor antagonists in angiotensin II-infused rats. Hypertension 1998;31[part 2]:487-92.*
83) Siragy HM, Carey RM. *The subtype-2 (AT_2) angiotensin receptor regulates renal cyclic guanosine 3',5'-monophosphate and AT 1 receptormediated prostaglandin E_2 production in conscious rats. J Clin Invest 1996;97:1978-82.*
84) Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. *The angiotensin AT2 receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. J Clin Invest 1995;95:651-7.*
85) Yamada T, Horiuchi M, Dzau VJ. *Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:156-60.*
86) Tsoporis J, Fields N, Lee RM, Leenen FH. *Effects of the arterial vasodilator minoxidil on cardiovascular structure and sympathetic activity in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 1993;11:1337-45.*
87) Owens GK. *Differential effects of antihypertensive drug therapy on vascular smooth muscle cell hypertrophy, hyperploidy, and hyperplasia in the spontaneously hypertensive rat. Circ Res 1985;56:525-36.*
88) Intengan HD, Schiffrin EL. *Disparate effects of carvedilol versus metoprolol treatment of strokeprone spontaneous hypertensive rats on endothelial function of resistance arteries. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35:763-8.*
89) Intengan HD, Schiffrin EL. *Vasopeptidase inhibition has potent effects on blood pressure and resistance arteries in SHRSP. Hypertension 2000;35:1221-5.*
90) Schiffrin EL. *Endothelin and endothelin antagonists in hypertension. J Hypertens 1998;16(12 Pt 2):1891-5.*
91) Sharifi AM, He G, Touyz RM, Schiffrin EL. *Vascular endothelin-1 gene expression and effect of an endothelin A receptor antagonist on structure and function of small arteries from strokeprone spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31(Suppl. 1):S309-S312.*
92) Blezer ELA, Nicolay K, Goldschmeding R, Jansen GH, Koomans HA, Rabelink TJ, *et al. Earlyonset but not lateonset endothelin-A-receptor blockade can modulate hypertension, cerebral edema, and proteinuria in strokeprone hypertensive rats. Hypertension 1999;33:137-44.*
93) Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. *Effects of a beta blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. Hypertension 1994;23:83-91.*
94) Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. *Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor. Comparison with effects of a beta blocker. Am J Hypertens 1995;8:229-36.*
95) Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. *Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. Hypertension 1995;25[part 1]:474-81.*
96) Schiffrin EL, Deng LY. *Comparison of effects of angiotensin converting enzyme inhibition and beta blockade on function of small arteries from hypertensive patients. Hypertension 1995;25[part 2]:699-703.*
97) Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, Castellano M, Zulli R, Bettoni G, *et al. Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J Hypertens 1997;15:197-204.*
98) Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. *Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin antagonist losartan. Circulation 2000;11:1653-9.*
99) Padmanabhan N, Jardine AG, McGrath JC, Connell JMC. *Angiotensin-converting enzyme-independent contraction to angiotensin I in human resistance arteries. Circulation 1999;99:2914-20.*
100) Park JB, Intengan HD, Schiffrin EL. *Reduction of resistance artery stiffness by treatment with the AT_1 receptor antagonist losartan in essential hypertension. J Renin Angiotens System 2000;1:40-5.*
101) Schiffrin EL, Deng LY. *Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a ~~b~~locker or a calcium channel antagonist. J Hypertens 1996;14:1247-55.*
102) Agabiti Rosei E, Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, Zulli R, Muiesan ML, *et al. Media: lumen ratio in human small resistance arteries is related to forearm minimal vascular resistance. J Hypertens 1995;13:349-55.*
103) Motz W, Strauer BE. *Improvement of coronary flow reserve after long-term therapy with enalapril. Hypertension 1996;27:1031-8.*
104) Virdis A, Ghiadoni L, Lucarini A, Di Legge V, Taddei S, Salvetti A. *Presence of cardiovascular structural changes in essential hypertensive patients with coronary microvascular disease and effects of long-term treatment. Amer J Hypert 1996;9:361-9.*
105) Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, *et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease ~~T~~he TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) study. Circulation 1996;94:258-65.*
106) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Uleri S, Magagna A, Sa-

lvetti A. *Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. Hypertension 1997;30:1606-12.*

107) Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufmann P, Vassalli G, Suter T, Hess OM. *Normalization of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension. Circulation 1996;93:1380-7.*

108) UK Prospective Diabetes Study Group. *Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. Brit Med J 1998;317:713-20.*

109) Hanson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, *et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999;353:611-6.*

110) Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlf B, Lanke J, Scherstn B, *et al. Hypertension STOP. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999;354:1751-6.*

111) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. New Engl J Med 2000;342:145-54.*

112) Lever AF, Beevers DG, Hole DJ, Isles CG, Meredith PA, *et al. Mortality amongst patients of the Glasgow blood pressure clinic was high in the 1970s and 80s but has fallen since, why? Clin Exptl Hypertens 1999;21:553-62.*