

## 경증 및 중등도 고혈압 환자에서 Fosinopril 단독 투여에 의한 강압 효과

연세대학교 의과대학 심장혈관센터 심장내과

하종원 · 임상욱 · 정남식 · 심원흠 · 조승연 · 김성순

= Abstract =

### A Clinical Study on the Anti-Hypertensive Effect of Fosinopril in Mild to Moderate Hypertensive Patients

Jong-Won Ha M.D., Sang-Wook Lim, M.D., Namsik Chung, M.D.,  
Won-Heum Shim, M.D., Seung-Yun Cho, M.D., Sung-Soon Kim, M.D.

*Cardiology Division Yonsei Cardiovascular Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background :** The angiotensin-converting enzyme inhibitors have been found to be safe and efficacious in the treatment of essential hypertension. Fosinopril is the first angiotensin-converting enzyme inhibitor from a new class of agents containing phosphorus. This drug is known to be metabolized to almost an equal extent by the hepatic and renal pathways.

**Methods :** This study was performed to investigate the efficacy and safety of oral fosinopril, a new class of phosphorus-containing angiotensin converting enzyme inhibitor, on essential hypertension. A single daily dose of 10mg to 20mg fosinopril was administered in 21 hypertensive patients with diastolic blood pressure in the range of 95mmHg-115mmHg while off all other anti-hypertensive agents for 10 weeks. Blood pressure and heart rate were measured every 4 weeks. The complete blood count, blood chemistry by SMA-12, serum electrolytes and urinalysis were performed at 12th week of therapy.

**Results :**

1) Baseline systolic and diastolic blood pressures after 2 weeks of placebo at sitting position were  $158.8 \pm 15.7$  and  $99.4 \pm 6.3$ mmHg respectively. There was a statistically significant reduction of blood pressure after 4 week treatment of fosinopril which was maintained up to 12 weeks of follow-up ( $158.8 \pm 15.7/99.4 \pm 6.3$ mmHg vs  $139.3 \pm 18.2/86.6 \pm 10.3$ mmHg,  $p < 0.05$ ).

2) The proportion of responders defined by diastolic blood pressures less than 90mmHg or decline more than 10mmHg at 4, 8 and 12 weeks after treatment with fosinopril were 90.5, 95.2, and 95.2% respectively.

3) There were no significant changes in blood chemistry, serum electrolytes, hematologic findings and heart rate over the treatment period.

4) Three patients experienced severe non-productive cough that required to discontinue the medication.

**Conclusion :** In patients with mild to moderate hypertension, once-daily fosinopril(10mg and 20mg) provided significant anti-hypertensive effects without serious side effects. The 10mg dose was effective in majority of patients and may be considered as a starting dose.

**KEY WORDS :** Hypertension · Fosinopril.

## 서 론

고혈압의 약물요법은 장기간 시행하여함으로 항고혈압제는 강압효과가 확실하고 부작용이 적어야 함은 물론 경제적이고 투약중에 안락한 생활을 유지할 수 있어야 약제에 대한 환자의 순응도가 높아진다<sup>1)</sup>. 1960년대 thiazide계 이뇨제<sup>2)</sup>가 개발된 이후 항고혈압제로서 교감신경계차단제<sup>3)</sup>, 말초혈관 확장제 및 칼슘통로차단제<sup>4)</sup>등이 항고혈압제로 개발된 바 있다. 1970년대말에 처음으로 소개된 ACE(angiotensin converting enzyme) 차단제는 그 이후 많은 연구에서 그 효능과 안정성이 입증되었다<sup>5,6)</sup>. 경구용 ACE차단제로 captopril이 1981년 미국 시장에 처음 소개된 이후 enalapril, lisinopril등 다른 여러 ACE 차단제가 판매되고 있다. 이들 제제들은 강력한 혈관수축제인 angiotensin II의 생성을 억제함으로써 그 약리작용을 나타내는 것으로 알려져 있으며 그 외에 다른 기전으로 혈관 확장 물질, 예를 들면 bradykinin, prostaglandin등을 생성함으로써 작용을 나타낸다<sup>7)</sup>. Fosinopril sodium은 phosphorous를 함유하고 있는 새로운 ACE차단제중의 하나로서 투약후 위장관에서 흡수되어 약리적 작용을 나타내는 diacid fosinoprilat와 다른 대사산물로 가수분해된다(Fig. 1). 강력한 ACE차단제인 fosinoprilat는 같은 비율로 신장 및 간을 통해 대사되어 신기능이 감소된 환자에서 체내에 과량 축적됨을 막을 수 있다<sup>8)</sup>.

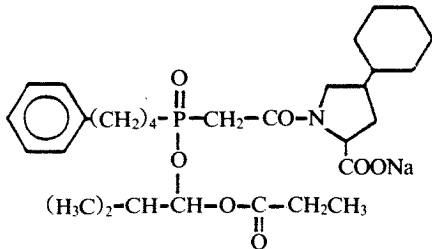


Fig. 1. Structural formula of fosinopril.

저자들은 본태성 고혈압 환자에서 fosinopril의 강압효과와 안정성을 알아보기 위하여 40세에서 75세 사이에서 확장기 혈압이 95~110mmHg인 본태성 고혈압환자를 대상으로 fosinopril 10mg~20mg을 12주간 단독으로 투여하면서 투여기간동안 4주간격으로 혈압 및 맥박을 측정하였으며 투여를 시작한 후 4주와 12주에 각각 혈액 및 뇨검사를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

연세대학교 의과대학부속 세브란스병원 심장혈관센터 심장내과 외래에 내원하여 본태성 고혈압으로 진단받은 환자로써 혈압이 95~110mmHg이며 이 전에 약물치료경험이 없거나 또는 항고혈압단일제를 투여한 적이 있는 40~75세사이의 환자들로 본 임상관찰에 동의한 환자를 대상으로 하였다. 대상환자가운데 혈청 크레아티닌이 1.5mg/dl이상, 단백뇨가 일일 500mg 이상, 백혈구 감소증(WBC<3500/mm)의 기왕력이 있는 경우, 정신적 질환이 있는 환자, 임신 또는 수유중인 환자, 피임약을 복용하고 있지 않는 가임여성, 간기능이상 환자, 협심증을 비롯한 심질환 환자, 교원질성 혈관질환의 기왕력자, 세포독성 또는 면역억제제를 투여 받은 적이 있는 경우, 신혈관 폐쇄성 질환이 의심되는 경우 및 ACE 차단제의 과민반응이 있는 환자 등 임상대상으로 부적합하다고 판단되는 환자를 제외한 36명을 대상으로 하였다. 대상 환자 36명중 추적관찰이 불가능하였던 환자가 3예, 투약을 임의로 중단하거나 변경한 경우가 8예, placebo 투여후 확장기 혈압이 95mmHg이하로 감소된 1예 및 부작용으로 조기에 투약을 중단한 3예를 제외한 21예를 대상으로 분석하였다. 평균 연령은 56세, 남녀비는 4.3 : 1 이었으며 신장 및 체중의 평균은

**Table 1.** Clinical characteristics

	patients
Number	21
Age(years)	56±7.9(40-75)
Sex(M:F)	4.3:1
Height(cm)	156.2±7.2
Weight(kg)	64.0±9.2

Values are mean±SD

Table 1과 같다.

## 2. 방 법

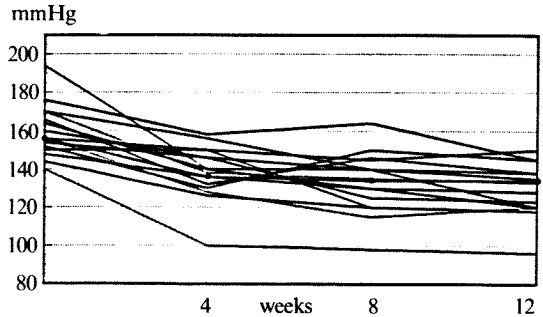
혈압은 내원하여 10분간 휴식을 취한후 좌위에서 각각 1분 간격으로 3회 측정된 혈압중 낮은 2개의 혈압의 평균으로 하였다. 환자들은 기왕에 사용하였던 약제의 영향을 배제하기 위하여 투여하기 2주전부터 사용하던 항고혈압제 투여를 중단하였다. Placebo를 매일 1정씩 투여하고 2주후 혈압을 측정한 후 확장기 혈압이 95mmHg이상인 경우 1일 fosinopril 10mg을 투여하기 시작하였다. 1일 1회 10mg의 개시용량을 투여하고 혈압이 조절될 때까지 최대 1일 30mg까지 매 4주 간격으로 10mg 단위로 증량하였다. 혈압이 조절되면 8주간의 용량 유지기간동안 동량으로 1일 1회 계속 투여하면서 4주간격으로 환자를 관찰하였다. 투여기간동안 내원시마다 부작용의 유무를 문진으로 확인하였고 fosinopril투여를 시작한 후 2주와 12주에 각각 혈액학적, 혈청 생화학적 검사와 뇨검사를 시행하였다. 통계자료의 수치는 평균치±표준편차로 표시하였으며 맥박과 혈압은 투여전후의 차이를 분석하기 위하여 paired t-test를 이용하였다.

## 결 과

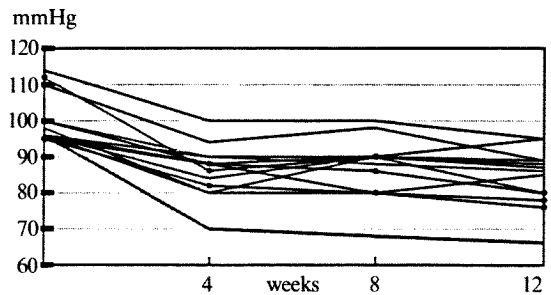
### 1. 강압효과

대상환자 36명중 추적 불가능하였던 3예, 부작용으로 투여 조기중단한 3예, 투약을 임의로 변경하거나 중단한 경우 8예 및 placebo투여후 혈압이 95mmHg이하로 감소된 1예를 제외한 21예에서 투여 12주까지 추적관찰이 가능하였다. 21예중 1예에서 용량조절기 동안 혈압조절을 위해 1일 20mg으로 증량하였으며 20예에서 1일 10mg으로 혈압조절이 가능하여 같은 용량으로 계속투여하였으

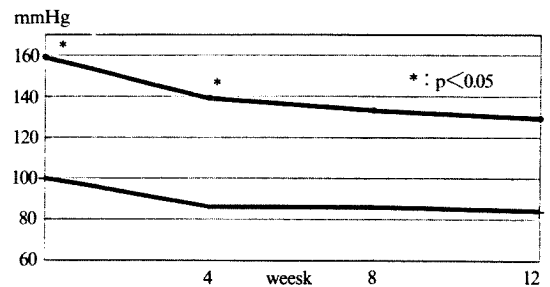
며 이노제를 병용투여하여야 할 환자는 없었다. Placebo 투여전후에 수축기 및 이완기 혈압에는 유의있는 차이가 없었다(161.9±15.6/100.2±5.9 대 158.8±15.7/99.4±6.3,  $p>0.05$ ). 수축기 혈압은 투여전 158.8±15.7mmHg에서 투여 4주후 139.3±18.2mmHg로 유의있는 감소를 보였으며 이와같은 강압효과는 투여 12주후까지 유지되었다(Fig. 2, 4,  $p<0.05$ ). 이완기 혈압은 투여전 99.4±6.3mmHg



**Fig. 2.** The changes of systolic blood pressure over the treatment period.



**Fig. 3.** The changes of diastolic blood pressure over the treatment period.



**Fig. 4.** The changes of systolic and diastolic blood pressures over the treatment period.

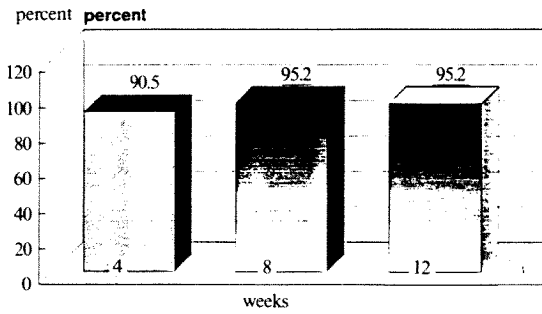


Fig. 5. The percentages of responders after treatment with fosinopril.

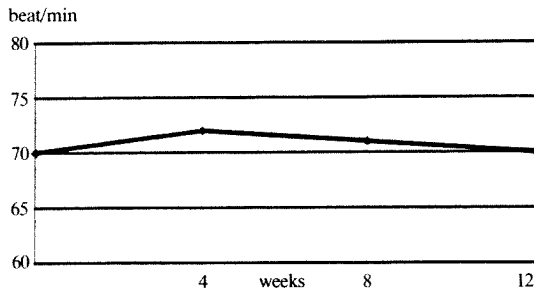


Fig. 6. Heart rate over the treatment period with fosinopril.

에서 투여 4주후 86.6±10.3mmHg로 유의있는 감소를 보였으며 이와같은 강압효과는 투여 12주후까지 유지되었다(Fig. 3, 4,  $p < 0.05$ ). 투여후 확장기 혈압이 90mmHg이하로 떨어지거나 확장기 혈압이

10mmHg이상 감소한 경우가 투여 4주후 19예(90.5%), 8주 및 12주후에는 20예(95.2%)였다(Fig. 5).

## 2. 심박수에 미치는 영향

맥박수는 투여전 70.3±15.0/min에서 투여 12주후 70.0±11.17/min로 치료 전 기간에 걸쳐 유의있는 변화가 없었다(Fig. 6,  $p > 0.05$ ).

## 3. 검사실 소견에 미치는 영향

투여전 및 투여 12주후에 시행한 혈액학적, 혈청생화학적 및 전해질 검사상 유의있는 차이는 관찰할 수 없었으며 투여후 뇨검사상에서 단백뇨 또는 혈뇨등을 보인 경우도 없었다(Table 2,  $p > 0.05$ ).

## 4. 부작용

Fosinopril 투여기간 동안 부작용이 심하여 약물투여를 중단한 경우가 3예에서 있었으며 3예모두 심한 기침을 호소하여 환자의 순응도가 떨어진 경우였다.

## 고 안

항고혈압제제는 대부분 평생 복용하여야 함으로 경제적인 최소의 유지용량으로 안정된 강압작용을 나타내면서 부작용을 초래하지 않은 것이 중요하다 하겠다. 혈압강화제의 선택에 있어 경증 및 중등도의 고혈압 환자에서 유사한 강압효과와 함께 부작용이 적은 약물을 단독으로 투여하려는 경향이

Table 2. The changes of blood chemistry, electrolytes and hematologic findings over the treatment period with fosinopril

	Before treatment		12 weeks after treatment	
WBC(ul)	6900 ± 1212		7392 ± 2881	
Hemoglobin(g/dl)	14.3±	1.8	13.1±	3.9
Sodium(mEq/L)	142.0±	3.0	142.1±	2.2
Potassium(mEq/L)	4.1±	0.4	4.1±	0.2
Blood sugar(mg/dl)	107.9±	20.1	113.5±	47.0
BUN(mg/dl)	14.6±	4.2	15.6±	5.1
Creatinine(mg/dl)	0.8±	0.2	0.2±	0.2
Uric acid(mg/dl)	5.5±	2.0	5.8±	1.8
Cholesterol(mg/dl)	222.4±	32.1	238.0±	44.2
AST(IU/L)	18.5±	7.1	16.5±	5.6
ALT(IU/L)	19.1±	15.4	15.9±	10.1

Values are mean±SD., AST : aspartate transaminase, ALT : alanine transaminase, BUN : blood urea nitrogen, WBC : white blood cells

\*There were no statistically significant differences between the values before and after treatment

많으며 여러 질환과 동반된 고혈압 환자에서 동반된 질환의 종류에 따라 항고혈압제의 선택이 영향을 많이 받고 있다. 그동안 ACE억제제는 captopril이 1981년 판매되기 시작한 이후 작용기간이 더 길면서 조금씩 다른 특성을 가진 여러 ACE억제제, 예를 들면 enalapril, lisinopril등이 소개되어 이들 제제들의 효과에 대한 많은 보고들이 있었다<sup>9,10</sup>. Fosinopril은 인을 함유하고있는 새로운 ACE차단제로서 그동안 약리작용 및 강압효과에 대한 연구가 국내외에서 많이 발표되었다<sup>11-18</sup>. Fosinopril은 건강한 성인에서 투여 40분후에 위장관에서 흡수되어 diacid fosinopril과 다른 대사물질로 가수분해된다<sup>19</sup>. Fosinopril은 강력한 ACE차단제로서 신장 및 간으로 같은 비율로 대사되어 체외로 배출되며 이와 같은 두개의 배설경로를 갖고 있음으로서 신기능이 저하된 환자에서도 심각한 양의 약물이 체내에 축적됨을 막을 수 있다는 장점이 있다<sup>8</sup>. 또한 건강성인에서 fosinopril을 경구 투여 24시간후에도 혈청에서 fosinopril이 검출됨으로서 이 제제가 1일 1회 복용으로 효과적임이 증명되었다<sup>19</sup>.

본 연구에서도 다른 연구결과와 유사하게 fosinopril투여후 투여전에 비해 통계적으로 유의있는 혈압의 강하소견을 관찰할 수 있었으며 치료후 확장기 혈압이 90mmHg이하거나 10mmHg이상 감소소견을 보인 경우를 유효하다고 정의하였을 때 유효환자군의 비율도 이전의 연구와 유사하게 좋은 것으로 증명되었다. Fosinopril은 대사경로가 신장 및 간으로 두개의 경로를 갖고 있음으로 인하여 신기능이 감소된 환자에서 비교적 안전하게 사용할 수 있다고 알려져 있는데, 본 연구에서의 대상 환자군 모두가 신기능이 정상 범주에 있어 이에 대한 평가가 가능하지 않았으나 앞으로 다른 질환이 동반되거나 신기능이 감소된 환자에서의 치료에 대한 유용성 및 안정성에 대한 연구도 계속 진행되어야 할 것으로 생각된다. 특히 고령의 고혈압 환자에서 신기능의 감소가 동반된 경우, ACE차단제 투여시 상당한 주의를 요하는데 fosinopril은 다른 ACE차단제에 비하여 고령환자에서 체내에 축적되는 비율이 가장 적은 것으로 알려져 있어 연령에 관계없이 상대적으로 안전하게 사용할 수 있는 약제로 보고되고있다<sup>8,14</sup>.

Fosinopril 투여후 부작용에 관한 국외의 보고를

보면 fosinopril 투여받은 688명의 환자중 두통이 3.2%, 기침이 2.2%, 현기증이 1.6% 관찰되었으며<sup>14</sup> 그 외에 흔하지 않은 부작용으로 백혈구 감소증, 발진 및 impotence 등의 보고<sup>13</sup>도 있다. 국내의 보고<sup>17,18</sup>들에서는 객담을 동반하지 않는 건성기침이 가장 많이 관찰되는데 대개의 경우 약의 투여 중단이 필요하지 않았다. 본 연구에서는 대부분의 환자에서 fosinopril의 순응도가 높았고 3예에서만 건성기침이 있었다. Sesoko등<sup>20</sup>에 의해 captopril 투여와 연관된 기침이 처음 보고된 이후 여러 ACE차단제 투여중 발생하는 기침에 대한 많은 보고<sup>21-26</sup>가 있었다. 이와 같은 부작용의 빈도는 약 0.7%에서 14% 정도로 추정되며<sup>24-26</sup> 15%의 환자가 대개 치료후 1개월내에 많이 발생하는 것으로 알려져있고<sup>27</sup> 비흡연자 및 여성에서 더 흔한 것으로 보고되고 있다<sup>28</sup>. 이와 같은 ACE차단제 투여와 연관된 기침은 대개 객담을 동반하지 않으며 이에 대한 가능한 기전으로 첫째, 기도에서 기침을 유발하는 매개체인 bradykinin 생성의 증가, 둘째로 기침반사의 감수성 증가 등이 제시되고 있다<sup>29-31</sup>. 이와 같이 ACE차단제 투여후에 발생하는 기침은 sulindac 등의 투여로 완화될 수 있다<sup>32</sup>고 하나 소수의 환자에서 ACE 차단제 사용을 어렵게하는 요인으로 작용하고 있다.

## 요 약

### 연구배경 :

고혈압환자의 치료에 있어 ACE차단제는 우수한 혈압강하제로서 잘 알려져 있으며 최근에 개발된 fosinopril은 인을 함유하고 있는 ACE차단제로서 체외로 간과 신장을 통해서 같은 비율로 배설되는 것으로 알려져 있으며 강압효과 역시 우수한 것으로 보고되고 있다. 본 연구의 목적은 인을 함유하는 새로운 ACE차단제인 fosinopril의 강압효과 및 안전성을 평가하기 위함이다.

### 방 법 :

앉은자세의 확장기 혈압이 95mmHg~110mmHg인 36명을 대상으로 fosinopril을 1일 10mg을 복용하고 조절이 되지 않는 경우 필요에 따라 증량하면서 4주간격으로 혈압을 측정하면서 12주까지 관찰하였다.

## 결 과 :

1) 대상환자 총 36명중 placebo 투여후 확장기 혈압이 95mmHg이하로 떨어진 경우 1예, 임의로 투약을 중단하거나 변경한 경우 3예, 부작용으로 조기에 투여 중단한 경우 3예, 추적 불가능하였던 경우 3예등을 제외한 21예에서 fosinopril 투여 12주후까지 추적 관찰이 가능하여 이들을 대상으로 결과를 분석하였다.

2) 임상시험을 완료한 21예에서 placebo 투여전 후에 수축기 혈압, 확장기 혈압 및 맥박수에는 유의있는 차이가 없었다(161.9±15.6mmHg 대 158.8±15.7mmHg, 100.2±5.9mmHg 대 99.4±6.3mmHg, 69.1±13.3 대 70.3±15.0,  $p>0.05$ ).

3) 임상시험을 완료한 21예중 1예에서만 1일 20mg을 투여하였으며 나머지 20예는 10mg으로 혈압조절이 가능하였다.

4) Fosinopril 투여 4주후 수축기 혈압이 158.8±15.7mmHg에서 139.3±18.2mmHg로 유의있게 감소하였으며 이와같은 강압효과는 투여 12주후까지 유지되었다( $p<0.05$ ).

5) Fosinopril 투여 4주후 확장기 혈압이 99.4±6.3mmHg에서 86.6±10.3mmHg로 유의있게 감소하였으며 이와같은 강압효과는 투여 12주후까지 유지되었다( $p<0.05$ ).

6) 확장기 혈압이 90mmHg이하로 감소하거나 10mmHg이상 감소한 경우는 투여 4주후 대상 환자 21명중 19명(90.5%), 투여 8주 및 12주후 21명중 20명(95.2%)이었다.

7) Fosinopril 투여 전후에 맥박수에는 유의있는 변화가 없었다.

8) Fosinopril 투여 전후에 실시한 각종 임상병리검사상 특별한 이상 소견을 관찰되지 않았다.

9) 임상시험중 3예에서 심한 기침으로 투여 중단하였으며 그외의 부작용은 관찰할 수 없었다.

## 결 론 :

Fosinopril은 확장기혈압이 95~110mmHg인 고혈압 환자에서 부작용없이 혈압을 강하시킬 수 있는 항고혈압제로 생각되며 장기간투여에 따른 부작용 및 신기능이 감소된 환자에서 안전성에 대한 연구가 계속되어야 할것으로 사료된다.

## References

- 1) Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents : *Effects of treatment on morbidity in hypertension. JAMA* 202 : 1028, 1967
- 2) Ames RP, Hill P : *Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. Am J Med* 61 : 748, 1976
- 3) Day JL, Simpson N, Metcalfe J, Page RL : *Metabolic consequences of atenolol and propranolol in treatment of essential hypertension. Br Med J* 1 : 77, 1979
- 4) Olivari MT, Bartorellic C, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi P, Guazzi MD : *Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonistic agent. Circulation* 59 : 1056, 1979
- 5) Ferguson RK, Brunner HR, Turini GA, Gavras H, McKinstry DN : *A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man. Lancet* 1 : 775, 1977
- 6) American Medical Association Department of Drugs, Division of Drugs and Technology in Lampe K : *Drug evaluations, ed 6. Chicago, Americal Association, p535, 1986* :
- 7) Zusman RM : *Effect of converting enzyme inhibitors on the renin-angiotensin-aldosterone, bradykinin and arachidonic acid-prostaglandin systems : Correlation of chemical structures and biologic activity. Am J Kidney Dis* 10(suppl 1) : 13, 1987
- 8) Ford N, Natarajan C, Much D, Nichola P, Emaus N, Swanson B, Cutler R, O'Connor D, Sica D : *Steady-state pharmacokinetics of forinipril, enalapril, and lisinopril in patients with chronic renal insufficiency. J Am Soc Nephrol* 1 : 323, 1990
- 9) Bendtsen F, Henriksen JH : *Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lisinopril and enalapril, alone and in combination with propranolol. J Human Hypertens* 3 : 139, 1989
- 10) McLean AJ, Drummer OH, Smith HJ, Froomes P, McNeil JJ : *Comparative pharmacokinetics of enalapril and lisinopril, alone and with hydralazine. J Human Hypertens* 3 : 147, 1989
- 11) Anderson 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
- 12) Pool JL : *Antihypertensive effect of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor : Findings of the fosinopril study group II. Clin Ther* 12 : 520, 1990
  - 13) 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
  - 14) Weber MA : *Overview of fosinopril : A novel ACE inhibitor. Durg Investigation* 3(Suppl 4) : 3, 1991
  - 15) Duchin KL, Waclawaki AP, Tu JI, Manning J, Frantz M, Willard DA : *Pharmacokinetics, safety, and pharmacologic effects of fosinopril sodium, an angiotensin converting enzyme inhibitor in healthy subjects. J Cardiovascular Pharmacol* 31 : 58, 1991
  - 16) Hui KK, Duchin KL, Chan D, Kramer PK, Yanagawa N : *Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. Clin Pharmacol* 49 : 457, 1991
  - 17) 배종화 · 강홍선 · 조정휘 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 : 본태성 고혈압 환자에서 *Fosinopril*의 강압효과 및 안전성에 관한 연구. *순환기* 22 : 494, 1992
  - 18) 남수연 · 조재화 · 신준환 · 권혁문 · 장양수 · 김현승 : 본태성 고혈압 환자에서 *Fosinopril* 단독투여의 강압효과에 관한 연구. *순환기* 23 : 4448, 1993
  - 19) 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
  - 20) Sesoko S, Kaneko Y : *Cough associated with the use of captopril. Arch Intern Med* 145 : 1524, 1985
  - 21) Israel-Biet D, Delaisements C, Chretien J : *Enalapril-induced cough. Lancet* ii : 918, 1986
  - 22) Sepmle PF, Herd GW : *Cough and wheeze caused by inhibitors of angiotensin converting enzyme. N Engl J Med* 314 : 61, 1986
  - 23) Webb D, Benjamin N, Collier J, Robinson B : *Enalapril-induced cough. Br Med J* 1094, 1987
  - 24) Coulter DM, Edwards JR : *Cough associated with captopril and enalapril. Br Med J* 294 : 1521, 1987
  - 25) Stumpe KO, Koloch R, Overlack A : *Captopril and enalapril : evaluation of therapeutic efficacy and safety. Pract Cardiol* 10 : 111, 1984
  - 26) Hood S, Nicholls MG, Gilchrist NL : *Cough with angiotensin converting enzyme inhibitors. NZ Med J* 199 : 6, 1987
  - 27) Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV, Pearce GL, Speirs CLJ : *Post-marketing surveillance of enalapril. I : results of prescription-event monitoring. Br Med J* 297 : 826, 1988
  - 28) Berkin KE, Ball SG : *Cough and angiotensin converting enzyme inhibition. Br Med J* 296 : 1279, 1988
  - 29) Fuller RW, Choudry NB : *Angiotensin converting enzyme inhibitor cough is associated with an increased cough reflex. Br Med J* 295 : 1025, 1987
  - 30) Fuller RW, Dixon CMS, Cuss FMC, Barnes PJ : *Bradykinin-induced bronchoconstriction in man : mode of action. Am Rev Respir Dis* 135 : 176, 1987
  - 31) Bucknall CE, Neilly JB, Carter R, Stevenson RD, Semple PF : *Bronchial hyperreactivity in patients who after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. Br Med J* 296 : 860, 1988
  - 32) Fuller RW : *Cough associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Human Hypertens* 3 : 159, 1989