본태성 고혈압 환자에서 칸데사르탄의 안전성과 항고혈압 효과를 평가하기 위한 무작위배정, 이중 맹검, 제4상 에날라프릴과의 비열등성 임상시험

서울대학교 의과대학 내과학교실

배장환, 김광일, 강현재, 서선예, 오세일, 김상현, 채인호,
김명아, 김호수, 손대원, 오병희, 이명묵, 박영배, 최윤식

=Abstract=

A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Clinical Trial for Safety and Efficacy of Candesartan Cilexetil Compared with Enalapril Maleate in Patients with Essential Hypertension

Jang-Whan Bae, M.D., Kwang-Il Kim, M.D., Hyun-Jae Kang, M.D.,
Sun-Ye Suh, R.N., Seil Oh, M.D., Sang-Hyun Kim, M.D., In-Ho Chae M.D.,
Myung-A Kim, M.D., Hyo-Soo Kim, M.D., Dae-Won Sohn, M.D., Byung-Hee Oh, M.D.,
Myoung-Mook Lee, M.D., Young-Bae Park, M.D., Yun-Shik Choi, M.D.

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

Background : Candesartan is a long-acting, selective angiotensin II type 1 receptor blocker¹⁾. It is administered orally as the inactive prodrug candesartan cilexetil (CC) which is rapidly and completely converted to candesartan during gastrointestinal absorption. The objective of this study was to confirm antihypertensive efficacy and safety of CC through comparing with enalapril maleate (EM) in mild to moderate essential hypertensive patients.

Methods : This study was an two centers, randomized, double-blind, non-inferiority study of once-daily 8mg CC versus 10mg EM, including 78 (age, 32 to 72 years) mild to moderate essential hypertensives (mean sitting diastolic blood pressure (MSiDBP), 95~114mmHg) for 8weeks. After 4 weeks study period, drugs were eventually increased to 16mg and 20mg in non-responders who were defined as MSiDBP was equal to or greater than 90mmHg. The reduction of trough MSiDBP, side effects and laboratory findings were compared between CC and EM at the end of this study.

Results : In the 66 patients evaluable for intention to treat analysis, at the end of 8 weeks of treatment, reduction of MSiDBP were similar in both drugs (14.4±7.7mmHg for CC, 10.2±9.8mmHg for EM, p=0.059). There was no significant difference between the two drugs in the systolic blood pressure reduction, blood pressure normalizing rate, number of dose escalation patients. Cough significantly less occurred in CC group but other safety profiles were comparable in both groups.

Conclusion : The antihypertensive efficacy, safety and tolerability of once-daily administration of CC are not inferior to those of EM in essential hypertensive patients.

Key Words : Angiotensin receptor blocker, Hypertension, Candesartan cilexetil

교신저자 : 이명묵

소 속 : 서울대학교 의과대학 내과학교실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28, 서울대학교병원 (우편번호 110-799)

전 화 : (02) 760-3285 Fax : (02) 3676-4103 E-mail : mmlee@snu.ac.kr

서 론

고혈압은 전세계적으로 10억명, 그리고 미국에서는 1천만명 정도가 이환 되어 있는 것으로 추정되며 장기적으로 심근경색, 심부전, 뇌졸중, 만성 신부전 등을 초래하여 막대한 사회 의료 비용의 증가를 일으키는 심각한 질환이며 노년기에 접어들수록 이환 위험도가 높아져 Framingham heart study에 의하면 55세의 정상 혈압을 가진 사람은 전 생애를 통하여 고혈압에 이환될 가능성이 90%에 이른다^{2,3)}. 선진 제국 뿐만 아니라 우리 나라에서도 노인 인구가 증가하는 것을 고려할 때 고혈압의 유병률은 지속적으로 증가될 것으로 생각되며 이로 인한 의료 사회학적 지출 역시 기하 급수적으로 증가할 것으로 보여 강한 강압효과를 가지면서 일일 1회 투여가능하고 약물유해반응이 적어 순응도를 개선할 수 있는 약제의 개발과 평가는 고혈압 치료 사업에 필수 조건이다. 적절한 항고혈압제의 사용은 뇌졸중, 심근경색 등의 발생을 25-50%까지 낮출 수 있다는 것이 이미 알려져 있으나 아직도 고혈압 환자 중 적절한 치료를 받고 있는 환자들은 30% 정도에 불과하다. 적절한 치료가 안 되는 이유는 여러가지가 있겠지만 약물유해반응의 발생이나 그에 대한 인식의 부족도 역시 중요한 원인이 된다⁴⁾.

다양한 종류의 항고혈압제 중에서 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE 억제제)와 안지오텐신 II 수용체 차단제(angiotensin II receptor blocker)가 근래 개발되어 임상에서의 사용이 증가하고 있다. ACE 억제제는 항고혈압제로서의 효과와 안전성뿐만 아니라 심근 경색과 심부전의 진전과 사망율을 감소시키며 당뇨병 환자에서 단백뇨 발생과 악화를 감소시키고 신부전의 발생을 낮추어 입증되어 사용이 증가하고 있다⁵⁻⁸⁾. 하지만, ACE 억제제는 기침이나 맥관 부종 등의 약물유해반응이 발생하여 사용

의 제한이 따르는 경우가 빈번하다. 특히, 기침은 ACE 억제제 사용 환자 중 0.7~44%에서 발생한다고 보고 되며 특히, 동양 여자에서 호발한다⁹⁾. ACE 억제제가 안지오텐신 I을 혈관 수축을 일으키고 알도스테론의 합성을 증가시키며 교감 신경을 활성화하는 안지오텐신 II로 변화시키는 안지오텐신 전환 효소를 억제하는데 비하여 안지오텐신 II 수용체 차단제는 안지오텐신 II 수용체 제 1아형에 직접적으로 작용하여 ACE 억제제의 효과와 유사할 뿐만 아니라 비 ACE 경로에 대한 차단 효과를 가지므로 더 강력한 강압 효과가 기대되며 키닌류의 물질의 합성이 없어 기침이나 맥관 부종의 약물유해반응이 없다^{10,11)}.

본 연구는 개발된 새로운 안지오텐신 II 수용체 차단제이며 우리 나라에 1998년에 본태성 고혈압을 적응증으로 시판된 칸데사르탄의 이완기 혈압이 95~114mmHg의 정도, 중등도 본태성 고혈압에 대한 혈압 강하 효과와 안전성을 검증하는 무작위배정, 이중 맹검, 제4상 에날라프릴과의 8주간에 걸친 투약 기간을 바탕으로 한 비열등성 임상 시험이다.

연구대상 및 방법

1. 연구계획

본 임상시험은 좌위 이완기 혈압이 95~114 mmHg인 정도, 중등도의 본태성 고혈압 환자에게 1일 1회 복용법의 칸데사르탄을 8~16mg, 8주간 투여하였을 때 이완기 혈압의 하강 폭을 측정하여 칸데사르탄의 강압 효과를 확인하고 수반되는 약물유해반응의 분석을 통해 안전성을 검증하기 위한 에날라프릴 10~20mg을 1일 1회 복용하는 군과 비교하는 4상 임상시험이다. 본 임상시험은 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 대조, 비교 임상시험으로 고안되었으며 기존의 다른 항고혈압제를 복

용하던 환자는 2주간의 약물 휴지기를 두고 임상 시험에 참여하게 되었다.

2. 대상환자

서울대학교 병원과 보라매병원의 2개 기관에서 본태성 고혈압으로 진단된 18세 이상, 75세 이하의 남녀 외래 환자들 중 1분 간격으로 2회 측정된 안정시 좌위 확장기 혈압의 평균이 95~114mmHg이며 본 임상시험에 서면으로 동의한 환자를 대상으로 하였으며 기왕의 항고혈압제를 복용하던 환자들은 2주간의 약물 휴지기를 거쳐 임상시험에 참여하였다. 임신이나 수유기의 여성 그리고 적절한 피임 방법을 실시하지 않는 가임기 여성은 제외되었으며 신혈관성 혹은 부신 피질성 고혈압, 갈색 세포종 등의 이차성 고혈압 환자는 제외되었다. 울혈성 심부전, 판막 협착증, 최근 6개월 내에 심근 경색을 겪은 환자나 심각한 뇌혈관의 경화, 뇌졸중의 병력을 가진 환자, 정상 범위(3.5~5.5mmol/l)밖의 칼륨 수치 혹은 크레아티닌 농도가 2mg/dl이상인 신기능 부전 환자도 제외되었으며 ALT (Alanine Transaminase), AST(Aspartate Transaminase) 수치가 정상 혈청 농도의 2배 이상인 급, 만성 간질환 환자, 인슐린 의존성 당뇨병, 자가 면역 질환, 악성 종양등의 소모성 질환, 약물 중독을 앓고 있는 환자들도 역시 제외 되었다. ACE 억제제나 안지오텐신 II 수용체 차단제에 기왕의 과민증을 가진 경우나 연구 시작 1개월 사이에 다른 임상 시험약 복용하였거나 현재 개발중인 신약의 임상 시험에 참여했던 환자도 임상시험에서 제외되었다.

3. 피험자수 결정

본 임상시험의 주 가설은 칸데사르탄 1일 1회 8mg과 에날라프릴 1일 1회 10mg 경구 복용(4주후

약물에 대한 비반응 환자는 1일 1회 16mg과 10mg으로 각각 증량된다.)의 강압 효과가 동등하다는 것이다. 이미 발표된 외국의 임상 시험 문헌을 참조한 치료적 동등성에 입각하여, 칸데사르탄 8~16mg과 에날라프릴 10~20mg이 치료적으로 동등하다고 가정했을 때, 본 연구에 필요한 환자수의 산출 공식은 '신뢰구간에 근거한 치료적 동등성 검정의 표본수 추정법'에 의하면 다음과 같다.

$$n = \frac{2\sigma^2 (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\epsilon^2}$$

(α : 유의 수준=0.05, β : 2종 오류, $1-\beta=0.8$, σ : 표준 편차=7.5mmHg, ϵ : 허용 한계=5 mmHg)

여기서 σ 값은 1998년 9월에서 1999년 2월까지 국내에서 최초로 실시된 국내시판 허가용 임상연구(JS-AHM-0001 study)에서 51명의 환자가 칸데사르탄 1일 1회 8mg을 4주 동안 투여 받은 후, 측정된 안정시 평균 좌위 확장기혈압에 따라 4주 더 용량을 계속 유지하여 투여 받거나, 1일 1회 16mg으로 용량이 조정되었는데 이 연구 결과 8주 후 평균 좌위 확장기 혈압은 89.0 ± 7.5 mmHg였고, 연구 시작 당시 기준치와 비교해서 강화된 평균혈압의 차이는 17.1 ± 7.7 mmHg인 결과를 근거로 사용되었으며 ϵ 값은 이미 국외에서 실시된 칸데사르탄과 에날라프릴의 임상 연구 등의 문헌을 분석하여 채용하였다^{12,13)}. 따라서, 최종적으로 평가 가능한 피험자 수는 각 시험약군에 28명씩을 배정하면 되고 20%의 중도 탈락율을 감안하였을 때 각 군당 35명을 무작위 배정하는 것을 목표로 하여 본 연구를 진행하였다.

4. 연구방법과 시험 일정

임상시험 기간 동안 대상 환자는 칸데사르탄 혹은 에날라프릴군에 무작위 배정되었다. 1일 1회 8mg의 칸데사르탄 혹은 10mg의 에날라프릴을 오

전 8시에서 정오 사이에 물과 함께 복용하도록 하였으며 4주 후에 약물 농도 최저치 시간에 측정한 안정시 평균 좌위 이완기 혈압이 90mmHg 이상으로 적절하게 혈압 조절이 안된 환자들은 1일 1회 칸데사르탄군은 16mg으로 에날라프릴군은 20mg으로 두 배 용량의 약물을 복용하여 8주 후에 강압효과를 판정하였다. 임상 시험 기간 동안 다른 항고혈압제의 병용 사용은 금지되었으나 환자의 복지에 필요한 것으로 생각되는 약물은 임상시험자의 결정에 따라 용량의 변화 없이 복용하게 할 수 있게 하였다. 각 방문(1차: -2주, 2차: 0주, 3차: 4주±3일, 4차: 8주±3일)마다 30분전부터 흡연과 커피 등을 금지하게 하고 최소 10분간 팔걸이가 있는 의자에서 안정하게 한 뒤 수은 혈압계를 이용하여 좌위 혈압과 맥박을 매번 같은 팔에서 측정하였다. 혈압은 1분 간격으로 2회 측정하여 평균치를 기재하였으며 측정간 수축기 혈압차가 5 mmHg 이내가 될 때까지 반복하였다. 일차 방문에는 서면동의를 받고 병력과 과거력, 병용 약물 등을 문진하고 신체검사를 실시하였으며 표준 전극 심전도와 흉부방사선 촬영, 일반혈액 검사, 혈액 일반화학 검사, 요검사 등의 실험실 검사를 실시하였다. 이차 방문에서 상기의 방법으로 혈압을 측정한 뒤 약물의 무작위배정을 실시하여 연구약을 처방하고 4주차 3차 방문에서는 혈압을 측정하여 초기 강압반응의 정도를 평가하여 약제의 용량을 조절하였고 8주차 4차 방문에 혈압을 측정하고 실험실 검사를 반복하였으며 각 방문마다 병용 약제와 이상반응 발생을 확인하였다. 대상 환자에게 심각한 이상 반응이 발생하였거나 연구자의 판단에 의하여 연구약 투여의 중지가 바람직한 경우 그리고 피험자가 동의서의 철회를 요구하는 경우나 안정시 좌위 수축기혈압이 200mmHg 이상 이완기혈압이 115mmHg 이상인 경우는 즉시 임상 시험을 중단하고 적절한 치료를 받을 수 있도록 조치하였다. 이 임상시험은 한국 임상시험관리기준을 준수

하며 헬싱키 선언의 원칙에 부합하도록 시험에 참가하는 환자들의 안전과 권리를 보호하고 임상연구심의위원회의 심의를 거쳐 한국 식품의약품안전청의 사전승인을 얻어 실시하였다.

5. 유효성 및 안전성 관련 변수

본 임상시험의 1차 유효성 결과변수는 약물 투여 8주 후 약물 농도 최저치 시간에 측정한 안정시 좌위 이완기혈압의 강하 정도이며 2차 유효성 결과 변수는 약물 투여 4주 후의 용량 증가 환자율, 약물 투여 8주 후 혈압 반응율과 혈압 정상화율 그리고 좌위 수축기 혈압의 강하 정도, 맥박수의 변화이다. 안전성 평가변수는 4주 및 8주 방문시에 조사된 실험실 검사와 임상증상과 징후에 의한 이상반응의 발현이다. 0주 대비 8주 확장기 혈압 강하 정도가 10mmHg이상인 '하강경향' 또는 20mmHg이상인 '하강'에 해당하는 환자의 분율을 반응율로, 확장기 혈압이 '하강경향' 이상이고 8주 후 혈압이 90mmHg 미만인 되는 경우를 정상으로 혈압의 정상화로 정의하였다.

6. 데이터의 통계적 처리

대상 환자의 약물 투여전의 임상적 특성의 비교를 위하여 Fisher's Exact Test, t-test, X^2 -test 등의 통계적 방법을 사용하였다. 본 임상시험의 1차 유효성 결과변수를 평가하기 위하여 약물투여 전과 투여 8주 후의 혈압의 강하 정도를 산출하여 칸데사르탄과 에날라프릴에서의 혈압강하 정도에 차이가 있는지를 일원분산분석법 (One-way Analysis of Variance)을 이용하여 평가하고, 약물 투여 전의 좌위 이완기혈압의 영향을 보정한 상태에서 약물투여 8주 후의 좌위 이완기혈압이 투여 군별로 변화정도가 유사한 지를 평가하기 위하여 공분산분석(Analysis of Covariance)을 실시하였다.

그리고, 약물투여 전과 투여 8주 후의 좌위 이완기 혈압 변화정도에 대한 두 약물의 차이를 계산하고 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하여 약효동등 인정 허용범위 내에 있을 경우 두 약물의 약효 동등성을 확인하였다. 본 임상시험의 2차 유효성 결과 변수에 대한 통계분석은 paired t-test 혹은 Wilcoxon's rank sum test를 이용하여 두 약물에 대한 약물 투여 전후의 좌위 이완기혈압과 심박수의 변화 정도를 평가하고, 용량 증가가 필요하였던 환자의 분율이나, 반응을 및 혈압 정상화율의 차이는 X^2 -test 혹은 Fisher's Exact test를 이용하여 평가하였다. 그리고 약물투여 전부터 약물투여 8주까지 측정된 좌위 이완기혈압에 대하여 시간의 변화에 따른 혈압의 변화양상을 평가하기 위하여 반복 측정 분석법(repeated measures ANOVA)을 실시하였다. 모든 분석은 예정된 대로 분석법(Intention-to-Treat Analysis)을 원칙으로 하였으며 계획서 준용 분석법(Per Protocol Analysis)을 보조적으로 실시하였다. 모든 통계법은 SAS 6.1 version을 이용하였고 p-값이 0.05 이하인 경우를 유의한 차이를 가지는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 피험자의 임상시험 참여 상태

본 임상시험에 총 81명의 환자가 참여하였으며, 이 중 3명은 어떤 약물도 투여받지 못하였다. 총 78명의 환자가 칸데사르탄 또는 에날라프릴 중 한 가지 약물을 투여받았으며, 각 군에 무작위배정된 환자 수는 각각 39명씩이었다. 이 중에서 칸데사르탄군은 26명(66.7%), 에날라프릴군은 28명(71.8%) 이 임상시험계획서에 따라 임상시험을 종료하여 양 군간에 차이는 없었다. 24명이 탈락하였는데 탈락사유는 포함기준 미달 (각 3명, 2명), 이상반응 (각 4명, 5명), 추적관찰 실패(각 4명, 2명), 동

의서 철회(각 1명), 치료효과 부족이 에날라프릴 군에서 1명, 계획서 위반이 칸데사르탄군에서 1명이었다.

2. 대상 환자의 약물투여 전 임상 지표

대상 환자 78명중 남자가 50%였고 평균 연령은 54.1세였다. 양 군의 성비, 연령, 신장과 체중, 음주력과 흡연력에 차이는 없었으며 혈압은 칸데사르탄군에서 $160.2 \pm 12.7/102 \pm 6.2$ mmHg, 에날라프릴군에서 $158.6 \pm 8.2/101.8 \pm 5.0$ mmHg로 양 군에서 유의한 차이가 없었으나 심박수는 칸데사르탄군에서 78.7회/분으로 에날라프릴군의 73.4회/분 보다 빨랐다($p=0.0012$). 미국 국가 합동 위원회 6차 보고서 (Joint National Committee 6)¹⁴⁾에 의한 고혈압의 중증도(1기 고혈압: 수축기혈압 140-159mmHg 혹은 이완기혈압 90-99mmHg, 2기 고혈압: 수축기혈압 160-179mmHg 혹은 이완기혈압 100-110mmHg, 3기 고혈압: 수축기혈압 180-209mmHg 혹은 이완기혈압 110-119mmHg)나 유병기간에도 양 군에서 유의한 차이는 없었다(표 1).

3. 1차 유효성 결과변수 분석

유효성의 분석은 치료 4주차 방문까지의 유효성 자료가 확보된 칸데사르탄군의 32명과 에날라프릴군의 34명을 대상으로 배정된 대로 분석법에 의하여 실시되었고 8주까지 연구계획서대로 참여를 마친 칸데사르탄군의 25명과 에날라프릴군 29명을 대상으로 계획서 준용 분석법에 의하여 실시되었다. 본 임상시험의 1차 유효성 결과변수는 치료 8주 후에 측정된 좌위 이완기혈압의 하강 정도이다. 8주 시점의 혈압은 시험약인 칸데사르탄군과 대조약인 에날라프릴군에서 각각 14.4 ± 7.7 mmHg, 10.2 ± 9.8 mmHg가 하강되었고, 양 투여 군간 차이는 4.2mmHg이고 그에 대한 95% 신뢰구간은 [-0.2

표 1. 대상 환자의 약물투여 전 임상 지표

	환자 수 (%) 또는 평균±표준편차			p-값
	칸데사르탄군 (N=39)	에날라프릴군 (N=39)	전체 (N=78)	
성별				
남성	20(51.3)	19(48.7)	39(50.0)	1.0000*
여성	19(48.7)	20(51.3)	39(50.0)	
연령	53.3±9.9	54.9±9.6	54.1±9.7	0.4468†
체중	67.8±12.1	67.2±9.7	67.5±10.9	0.8001†
신장	164.3±7.8	161.7±6.6	163.0±7.3	0.1265†
음주력				
None	17(43.6)	23(59.0)	40(51.3)	0.3701†
Occasional	15(38.5)	10(25.6)	25(32.1)	
Weekly	6(15.4)	6(15.4)	12(15.4)	
Daily	1(2.6)	0(0.0)	1(1.3)	
흡연력				
Non-smoker	27(69.2)	31(79.5)	58(74.4)	0.7959†
Previous	3(7.7)	2(5.1)	5(6.4)	
Occasional	1(2.6)	1(2.6)	2(2.6)	
Habitual	8(20.5)	5(12.8)	13(16.7)	
이완기혈압, mmHg	102.7±6.2	101.8±5.0	102.2±5.6	0.4674*
수축기혈압, mmHg	160.2±12.7	158.6±8.2	159.4±10.6	0.4955*
심박수, /분	78.7±6.9	73.4±6.4	75.9±7.1	0.0012*
고혈압 경중도 [‡]				
1	9(23.1)	8(20.5)	17(21.8)	0.0554†
2	18(46.2)	27(69.2)	45(57.7)	
3	12(30.7)	4(10.3)	16(20.5)	
고혈압 유병기간				
< 1년	17(44.7)	19(48.7)	36(46.8)	0.9358†
1-5년	15(39.5)	14(35.9)	29(37.7)	
> 5년	6(15.8)	6(15.4)	12(15.6)	

*: t-test, †: χ^2 -test, ‡: Fisher's exact test에 의한 결과임.

‡: 미국 국가합동 위원회 6차 보고서에 의한 분류임.

mmHg, 8.6mmHg]으로 신뢰구간의 하한이 임상시
험계획서에서 지정한 동등성 한계인 -5mmHg보다
크므로 칸데사르탄은 에날라프릴에 비하여 고혈압
에 대한 치료효과가 열등하지 않음이 입증되었다.
또한 양 군에서 치료 시작 전의 이완기혈압이 미치
는 영향을 배제하기 위하여 0주에 측정한 혈압을
공변량으로 두어 그 효과를 통제한 후 실시한 공분
산분석결과, 0주 측정 혈압의 영향이 통계적으로 유

의함(p=0.0117)을 알 수 있었는데, 이는 0주 측정
혈압치가 치료효과에 영향을 미치고 있는 것으로
사료된다(표 2). 계획서순응 분석에 의한 결과에서
도 칸데사르탄의 혈압 강하 효과가 에날라프릴에
비하여 열등하지 않음을 알 수 있었다(표 2).

4. 2차 유효성 변수 결과분석

수축기 혈압과 심박수에 대하여 주 결과변수인

표 2. 8주간 약물투여 후 두 약물간의 이완기혈압 강하효과 비교

배정된 대로 분석법, 평균±표준편차					
	칸데사르탄군 (N=32)	에날라프릴군 (N=34)	p-값*	p-값†	p-값‡
0주, mmHg	103.3±5.4	101.9±4.2	0.2641	투여 군:	투여군 :
4주, mmHg	89.5±7.4	93.7±9.2	0.0477	0.1257	0.2056
8주, mmHg	88.8±7.1	91.7±9.8	0.1187	투여 전:	Visit :
8주/0주 혈압차	14.4±7.7	10.2±9.8	0.0591	0.0117	<0.0001
0주-8주 [95% 신뢰구간]	4.2±8.9 [-0.2, 8.6]				교호: 0.0112
계획서순응 분석법, 평균±표준편차					
	칸데사르탄군 (N=25)	에날라프릴군 (N=29)	p-값*	p-값†	p-값‡
0주, mmHg	103.1±4.8	101.8±4.3	0.3168	투여 군:	투여군 :
4주, mmHg	89.1±7.6	93.1±8.5	0.0778	0.2912	0.2932
8주, mmHg	88.5±7.2	90.6±9.2	0.3507	투여 전:	Visit :
8주/0주 혈압차	14.6±7.4	11.2±10.1	0.1700	0.0046	<0.0001
0주-8주 [95% 신뢰구간]	3.4±8.9 [-1.5, 8.2]				교호: 0.0596

*: 칸데사르탄 투여군과 에날라프릴 투여군의 차이에 대한 t-test 실시 결과

†: 투여 전 혈압을 공변량으로 공분산분석 실시 결과

‡: 양 투여군과 측정 시점별 차이를 보기 위한 반복측정치에 대한 분산분석 실시 결과

확장기 혈압과 동일한 분석을 실시하였고, 표. 3에 배정된 대로 분석법에 대한 결과를, 표. 4에는 계획서순응 분석의 결과를 제시하였다. 수축기혈압 하강의 정도를 살펴보면 0주 대비 8주 혈압강하효과 양 투여 군 차이에 대한 95% 신뢰구간은 [-2.3mmHg, 13.4mmHg]으로, 동등성 한계를 -5 mmHg라고 하면 신뢰구간의 하한이 -5 mmHg보다 크므로 칸데사르탄은 에날라프릴에 비하여 고혈압에 대한 치료효과가 열등하지 않다고 할 수 있다. 0주 수축기 혈압을 공변량으로 둔 공분산분석 결과, 투여군간 차이가 없는 것으로($p=0.2225$) 보이며, 0주 혈압치도 혈압강하 효과에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다($p=0.2207$). 반복측정분산분석에서는 양 투여군 간 방문시점의 교호작용은 유의하지 않았으나($p=0.1529$), 방문 시점별 수축

기혈압치의 차이는 유의함을 볼 수 있다($p<0.0001$). 이것은 임상약 복용 후 수축기혈압이 강해진 것을 의미하므로 당연한 결과라 할 수 있다. 심박수에 대해 살펴 보면 투여 전의 심박수는 양 투여 군에서 서로 다를 수 있었으나, 4주와 8주 시점에서는 두 시점에서는 양 투여 군에서 환자들의 심박수는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 그러나, 0주 대비 8주의 차이에는 t-test 결과 p-값이 0.0122로 양 투여 군간 0주 대비 8주 심박수 변화량에는 차이가 있음을 알 수 있으며, 0주 대비 8주 심박수 변화의 투여 군 차이에 대한 95% 신뢰구간은 [1.2, 9.7]이었다. 또한, 칸데사르탄군에선 약물투여 후 심박수가 감소한 반면, 에날라프릴군에서는 거의 변화가 없었다. 0주 측정된 심박수를 공변량으로 한 공분산분석 모형에서는 투여군이

표 3. 배정된 대로 분석법에 의한 8주간 약물투여후 두 약물간의 수축기혈압 강하효과와 심박수 변동의 비교

	배정된 대로 분석법, 평균±표준편차				
	칸데사르탄군 (N=32)	에날라프릴군 (N=34)	p-값*	p-값†	p-값‡
수축기혈압					
0주, mmHg	160±13.2	158.0±7.7	0.4527	투여군:	투여군 간:
4주, mmHg	141.7±10.7	145.6±14.4	0.2248	0.2225	0.4589
8주, mmHg	139.1±11.0	142.6±16.5	0.2629	투여 전:	투여군 내 :
8주/0주 혈압차	20.9±16.1	15.4±15.8	0.3096	0.2207	<0.0001
0주-8주					교호 :
[95% 신뢰구간]		5.6±16.0 [-2.3, 13.4]			0.1529
심박수					
0주, /분	79.6±6.8	73.2±6.5	0.0005	투여군:	투여군 간:
4주, /분	77.0±6.9	74.0±6.3	0.2977	0.0062	0.4063
8주, /분	74.0±5.9	73.5±6.7	0.6689	투여 전:	투여군 내 :
8주/0주 심박수차	5.3±9.1		0.0122	0.1581	<0.0001
0주-8주					교호 :
[95% 신뢰구간]		5.5±8.4 [1.2, 9.7]			0.0133

*: 칸데사르탄 투여군과 에날라프릴 투여군의 차이에 대한 t-test 실시 결과

†: 투여 전 혈압을 공변량으로 공분산분석 실시 결과

‡: 양 투여군과 측정 시점별 차이를 보기 위한 반복측정치에 대한 분산분석 실시 결과

유의한 인자로 보여 t-test결과와 일치하였다. 반복측정 분산분석 결과로는 방문 시점별과 양 투여군간의 교호작용이 유의하게 나타났으며(p=0.0133), 이는 방문시점에 따른 양 투여군의 심박수 변동 경향이 다를 수 있음을 재확인할 수 있었다(표 3, 4).

치료 4주 후 방문에 측정된 이완기혈압이 90 mmHg 이상(비반응군)이 되어 약물 용량을 두 배로 증가한 환자는 칸데사르탄군에서 13명(40.6%), 에날라프릴군에서 16명(47.1%)이었고, X^2 -test 실시 결과 양 투여군간의 유의한 차이는 발견되지 않았다(p=0.59). 0주 대비 8주 확장기 혈압 강하 정도가 10mmHg 이상인 '하강경향' 또는 20mmHg 이상인 '하강'에 해당하는 환자의 비율을 반응율로 정의하였는데, 칸데사르탄군에서는 21명(65.6%) 에날라프릴군에서는 21명(61.8%)으로 유의한 차이는

보이지 않았으며(p=0.74), 양 군의 반응율에 상응하는 95% 신뢰구간은 각각 [49.1%, 82.1%], [45.5%, 78.1%]였다. 또한, 이완기혈압이 '하강경향' 이상이고 8주 후 혈압이 90mmHg 미만으로 정상화되는 증례의 비율은 칸데사르탄군에서 14명(43.8%), 에날라프릴군에서 12명(35.3%)이고, 역시 양 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다 (p=0.48). 수축기혈압에 대한 반응율은 0주 대비 8주 혈압차이가 5 mmHg 이상인 '하강경향' 또는 10 mmHg 이상인 '하강'에 해당하는 환자의 비율로 칸데사르탄군에서 27명(84.4%), 에날라프릴군에서 28명(82.4%)으로 통계적 유의성은 보이지 않았으며(p=0.83), 양 투여군에 대한 수축기 혈압의 반응율에 대한 95% 신뢰구간은 각각 [71.8%, 97.0%], [69.6%, 95.2%]였다(표 5).

— 배장환 등 : 본태성 고혈압 환자에서 칸데사르탄의 안전성과 항고혈압 효과를 평가 —

표 4. 계획서순응 분석법에 의한 8주간 약물투여후 두 약물간의 수축기혈압 강하효과와 심박수 변동의 비교

	계획서순응 분석법, 평균±표준편차				
	칸데사르탄군 (N=25)	에날라프릴군 (N=29)	p-값*	p-값†	p-값‡
수축기혈압					
0주, mmHg	159.4±11.4	158.4±7.4	0.7151	투여군:	투여군 간:
4주, mmHg	141.9±10.6	145.7±12.2	0.2329	0.6466	0.5321
8주, mmHg	140.3±11.7	141.8±15.1	0.6877	투여 전:	투여군내 :
8주/0주 혈압차	19.0±15.6	16.6±16.3	0.5761	0.5053	<0.0001
0주-8주					교호 :
[95% 신뢰구간]		2.5±16.0 [-6.3, 11.2]			0.4659
심박수					
0주, /분	80.2±6.4	73.5±6.6	0.0005	투여군:	투여군 간:
4주, /분	78.1±7.2	73.1±6.0	0.3331	0.0298	0.2101
8주, /분	74.1±6.3	72.5±6.7	0.3398	투여 전:	투여군내 :
8주/0주 심박수차	6.0±9.2	0.8±7.7	0.0348	0.4755	<0.0001
0주-8주					교호 :
[95% 신뢰구간]		5.1±8.4 [0.4, 9.9]			0.0126

*: 칸데사르탄 투여군과 에날라프릴 투여군의 차이에 대한 t-test 실시 결과

†: 투여 전 혈압을 공변량으로 공분산분석 실시 결과

‡: 양 투여군과 측정 시점별 차이를 보기 위한 반복측정치에 대한 분산분석 실시 결과

표 5. 약물투여 4주 후 용량 증강 분율, 반응율, 혈압 정상화율

	배정된 대로 분석법, 환자수 (%)			계획서순응 분석법, 환자수 (%)		
	칸데사르탄군 (N=32)	에날라프릴군 (N=34)	p-값*	칸데사르탄군 (N=32)	에날라프릴군 (N=34)	p-값*
용량조절분율						
용량 증량	13(40.6)	16(47.1)	0.5987	11(44.0)	16(55.2)	0.4129
이완기혈압						
반응율	21(65.6)	21(61.8)	0.7446	17(68.0)	17(58.6)	0.4767
[95% 신뢰구간]	[49.1, 82.1]	[45.5, 78.1]		[49.7, 86.3]	[40.7, 76.5]	
혈압정상화율	14(43.8)	12(35.3)	0.4823	12(48.0)	11(37.9)	0.4556
[95% 신뢰구간]	[26.6, 61.0]	[19.2, 51.4]		[28.4, 67.6]	[20.2, 55.6]	
수축기혈압						
반응율	27(84.4)	28(82.4)	0.8256	21(84.0)	24(82.8)	1.0000
[95% 신뢰구간]	[71.8, 97.0]	[69.6, 95.2]		[69.6, 98.4]	[69.1, 96.5]	

*: χ^2 -test 결과임

표 6. 임상시험 기간 동안 발생한 모든 이상반응

	환자 수(%)		
	칸데사르탄군 (N=33)	에날라프릴군 (N=35)	전체 (N=68)
Cough	1(3.0)	7(20.0)	8(11.7)
Febrile sense	0(0.0)	2(5.7)	2(2.9)
Headache	1(3.0)	1(2.9)	2(2.9)
Belching	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Chilling sense	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Dizziness	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Facial edema	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Facial skin lesion	0(0.0)	1(2.9)	1(1.5)
Sense of facial edema	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Intestinal gas forming	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Nausea	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Urticaria	0(0.0)	1(2.9)	1(1.5)
VPB	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
총합	10(30.3)	12(34.3)	22(32.3)

t-test에 의하면 cough는 p값이 0.028이며 이외 항목에서 통계적으로 유의한 차이는 없음.

VPB : ventricular premature beat

표 7. 임상시험 동안 발생한 약물과 관계된 것으로 평가된 유해반응

	환자 수(%)		
	칸데사르탄군 (N=33)	에날라프릴군 (N=35)	전체 (N=68)
Cough	1(3.0)	6(17.1)	7(10.2)
Febrile sense	0(0.0)	2(5.7)	2(2.9)
Belching	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Dizziness	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Intestinal gas forming	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Headache	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Nausea	1(3.0)	0(0.0)	1(1.5)
Urticaria	0(0.0)	1(2.9)	1(1.5)
총합	6(18.2)	9(25.7)	15(22.1)

t-test에 의하면 모든 항목에서 통계적으로 유의한 차이는 없음.

5. 안전성 평가 분석-이상반응

안전성 분석은 시험약을 복용한 후 1회 이상 추적적이 된 모든 환자를 대상으로 실시하였다. 이상반응이 발생한 환자는 모두 68명으로 배정된 대로 분석법에 해당하는 환자에 이상반응으로 중도 탈

락한 2명의 대상 환자가 분석에 포함되었다. 실험실 검사에 대한 분석은 검사치가 존재하는 모든 환자를 대상으로 실시하였다. 이상반응은 칸데사르탄군에서 10명에서 10건(30.3%), 에날라프릴군에서 12명에서 12건(34.3%)이 발생하여 총 22건(32.3%)이 관찰되었으며(표 6). 발현건수가 가장 많은 이

상반응은 기침이었으며 모두 8건(11.7%) 발생하였고, 에날라프릴군에서 7건(20.0%), 칸데사르탄군에서 1건(3.0%) 발생하였다. 약제와 관련이 있는 것으로 밝혀진 이상 반응은 에날라프릴군에서 기침이 6건, 열감이 2건, 두드러기가 1건, 칸데사르탄군에서는 1건의 기침이 발생하였다(표 7). 전체 이상 반응의 빈도에서는 기침이 유의하게 칸데사르탄군에서 적게 발생하였으며($p=0.028$), 다른 이상 반응의 빈도는 양 군간에 차이가 없었다. 약제와 연관된 이상 반응의 빈도는 모든 항목에서 양 군간에 유의한 차이가 없었다.

6. 안전성 평가 분석-실험실 검사

실험실 검사에서 에날라프릴군에서 혈소판 감소증의 악화 1건, 칸데사르탄군에서 혈당의 수치 이상 3건, AST/ALT의 상승이 1건씩이 발생하였으나 투약군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 항목 변화율은 없었다($p>0.05$).

고 찰

노년으로 갈수록 고혈압에 이환될 위험도는 높아지며 또한 인구구조가 고령화될수록 고혈압의 유병율이 높아지는 것은 필연적이다²⁾. 고혈압은 죽상 경화증의 직접적인 위험인자로서 장기적으로 뇌졸중, 말초 혈관 폐쇄성 질환과 협심증이나 심근 경색의 원인이 될 뿐만 아니라 심부전의 원인이 된다. 적절한 혈압 조절이 장기적으로 혈관질환과 심부전의 발생위험을 낮춘다는 것은 대규모의 역학적 연구에서 이미 입증된 바 있으므로 고혈압에 대한 조기진단과 적절한 치료방법을 설정하는 것은 환자 개개인의 안위에 관한 일일 뿐만 아니라 국가 의료비 지출의 감소에 매우 중요한 과제이다¹⁵⁻¹⁸⁾. 하지만, 아직도 적절한 혈압 조절을 하고 있는 고혈압 환자는 전체 고혈압 환자의 30%에 불

과하다⁴⁾. 그러므로, 복용이 간편하고 유해반응이 적으며 혈압강하 효과가 뛰어나며 당뇨병이나 심부전 혹은 허혈성 심질환 등의 동반 질환이 있는 경우에 사용이 가능하며 장기적으로 심혈관계 질환에 의한 사망률을 줄일 수 있는 항고혈압제의 개발과 임상에서의 사용은 매우 중요한 문제이다. ACE 억제제는 안지오텐신 I을 강력한 혈관 수축 물질인 안지오텐신 II로 변환시키는 ACE의 작용을 억제함은 물론, 혈관 확장 물질인 브라디키닌의 분해를 억제하고 프로스타그란딘의 합성에 영향을 미치고 교감신경의 활성도를 변조하는 다양한 방법으로 강압효과를 나타내며 심근 경색증과 심부전에서의 사망률을 감소시키고 판막질환의 악화를 방지하고 당뇨병성 신증과 고혈압에 의한 신기능의 악화를 방지하는 다양한 효과를 보여 고혈압 환자에 대한 일차약제로서의 사용이 늘고 있다^{7,19-22)}. 하지만 ACE 억제제의 몇 가지 유해반응이 처방을 어렵게 하는 경우가 있는데 가장 흔한 것이 기침이다. 이 기침의 원인은 브라디키닌의 혈중 농도의 증가와 미주 신경 C 섬유에 대한 자극으로 생각되며 빈도는 백인에서 10% 정도, 동양인에서 44%까지 보고되고 있고 특히 여자에게 흔하다^{23,24)}. 안지오텐신 II 수용체 차단제는 ACE에 대한 작용이 없이 직접적으로 안지오텐신 II 수용체 제1 아형에 작용하게 되므로 이러한 기침의 발생이 없으며 ACE 억제제가 갖는 심근 경색증이나 심부전이 동반된 고혈압 환자에서 장기적인 사망률, 특히 돌연 심장사를 줄이는 효과가 유지되고 있어 근래 임상에서 매우 주목 받는 항고혈압제이다^{25,26)}.

칸데사르탄 실렉세틸(TCV-116, (+/-) 1-(Cyclohexyl-oxycarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate)은 일본 Takeda chemical industries에서 개발된 강력하고 긴 작용시간을 갖는 안지오텐신 II 수용체 1 아형에 선택적으로 작용하는 항고혈압제이며 우리 나라에는 1998년 2

월 고혈압을 적응증으로 하여 한국식품의약품안전청의 허가를 받고 시판되었다. 이 약제는 불활성형의 전구약물로서 위장관에서 빠르고 완벽하게 활성형 물질인 칸데사르탄으로 전환되어 혈압강하효과를 나타낸다. 고혈압 동물모델에서 칸데사르탄은 에날라프릴과 동일하거나 우월한 강압효과를 보였으며 뇌졸중과 신부전의 빈도를 감소시키고 심근과 혈관벽 비후를 감소시켰다¹⁾. 칸데사르탄은 건강인 혹은 고혈압 환자에서 16mg까지, 그리고 심부전 환자에게 32mg까지 투여하였을 때 우수한 내약성을 보였고 경도 혹은 중등도의 고혈압 환자에서 에날라프릴에 동등하거나 우위의 강압효과를 보였으며 좌심실 비후를 가진 고혈압환자에서 혈압강하 효과나 좌심실 질량 지표의 개선이 에날라프릴에 동일하여 기침 등의 유해반응으로 ACE 억제제를 사용하지 못하는 환자에게 좋은 대안이 될 수 있다^{27,28)}.

본 임상시험은 이완기혈압 95~114 mmHg의 경도, 중등도 본태성 고혈압 환자에서 새로운 안지오텐신 II 수용체 차단제인 칸데사르탄(candesartan cilexetil) 1일 1회 8~16mg의 안전성과 혈압 강하효과를 검증하기 위해 시행되었다. 대조군에는 기존에 안전성과 혈압강하효과가 입증된 에날라프릴(enalapril maleate) 1일 1회 10~20mg을 사용하였고 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검으로 실시되었으며 에날라프릴과의 비열등성을 입증하는 연구이다. 66명이 배정된 대로 분석법으로, 54명이 계획서순응 분석법으로 비교된 결과에 의하면 1차 유효성 결과변수인 치료 8주 후에 좌위 이완기혈압 하강정도와 2차 유효성 결과변수인 수축기혈압 하강정도, 맥박수의 변화, 혈압반응율과 정상화율에서 에날라프릴에 열등하지 않음이 증명되었으며 또한 칸데사르탄군에서 에날라프릴군 보다 기침의 발생이 유의하게 적었고 다른 임상적 혹은 실험실 성적의 이상은 양 군에서 차이가 없었다. 이러한 본 임상시험의 결과는 기존의 임상시험의 결과와

부합한다^{12,13,27,28)}. 상기의 결과를 종합할 때 칸데사르탄은 기침 등의 유해반응에 의하여 ACE 억제제를 투여하기 어려운 환자들에게 적절한 대체약물 혹은 항고혈압제의 1차 선택약제로 사용할 수 있을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. Nishikawa K, Naka T, Chatani F, Yoshimura Y. *Candesartan cilexetil: a review of its preclinical pharmacology. J Hum Hypertens. 1997 Sep;11 Suppl 2:S9-17*
2. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. *Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2001 Nov ;358(9294):1682-1686*
3. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. *Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA. 2002 Feb;287(8):1003-1010*
4. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2000 Dec;356 (9246):1955-1964*
5. Hamon M, Filippi-Codaccioni E. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. The*

- OPTIMAL trial: losartan or captopril after acute myocardial infarction. Lancet. 2002 Dec;360(9348):1886-1887*
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ. 1998 Sep;317(7160):713-720*
 7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med. 1993 Nov;329(20):1456-1462*
 8. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet. 1998 Oct;352(9136):1252-1256*
 9. Fuller RW. Cough associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens. 1989 Jun;3 Suppl 1:159-161*
 10. Johnston CI, Naitoh M, Burrell LM. Rationale and pharmacology of angiotensin II receptor antagonists: current status and future issues. *J Hypertens Suppl. 1997 Dec;15(7):S3-6*
 11. Gavras HP, Salerno CM. The angiotensin II type 1 receptor blocker losartan in clinical practice: a review. *Clin Ther. 1996 Nov-Dec;18(6):1058-1067*
 12. Zanchetti A, Omboni S, Di Biagio C. Candesartan cilexetil and enalapril are of equivalent efficacy in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens. 1997 Sep;11 Suppl 2:S57-59*
 13. Franke H. Antihypertensive effects of candesartan cilexetil, enalapril and placebo. *J Hum Hypertens. 1997 Sep;11 Suppl 2:S61-62*
 14. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med. 1997 Nov 24;157(21):2413-2446*
 15. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke. 2003 Nov;34(11):2741-2748*
 16. Hall WD. Risk reduction associated with lowering systolic blood pressure: review of clinical trial data. *Am Heart J. 1999 Sep;138(3 pt 2):225-230*
 17. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet. 2000 Jan;355(9199):175-180*
 18. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation. 2001 Mar;103(9):1245-1249*
 19. Erdos EG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Fed Proc. 1977 Apr;36(5):1760-1765*
 20. Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens. 1984 Dec;2(6):581-587*
 21. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H,

- Salem D, Kostis J, Benedict C, Rousseau M, Bourassa M, Pitt B. *Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. Lancet.* 1992 Nov;340(8829):1173-1178
22. Avanzini F, Ferrario G, Santoro L, Peci P, Giani P, Santoro E, Franzosi MG, Tognoni G; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-3 Investigators. *Risks and benefits of early treatment of acute myocardial infarction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with a history of arterial hypertension: analysis of the GISSI-3 database. Am Heart J.* 2002 Dec;144(6):1018-1025
23. Woo KS, Nicholls MG. *High prevalence of persistent cough with angiotensin converting enzyme inhibitors in Chinese. Br J Clin Pharmacol.* 1995 Aug;40(2):141-144
24. Israïli ZH, Hall WD. *Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. Ann Intern Med.* 1992 Aug;117(3):234-242
25. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet.* 2002 Mar;359(9311):1004-1010
26. Lindholm LH, Dahlof B, Edelman JM, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Snapinn S, Wachtell K; LIFE study group. *Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. Lancet.* 2003 Aug;362(9384):619-620
27. Erdmann E, George M, Voet B, Belcher G, Kolb D, Hiemstra S, Pietrek M, Held P. *The safety and tolerability of candesartan cilexetil in CHF. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000 Sep;1 Suppl 1:31-36
28. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A; CATCH investigators. *Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. J Hypertens.* 2002 Nov;20(11):2293-2300