

본태성 고혈압에 대한 Delapril의 강압효과 및 안전성에 관한 검토

인제대학교 의과대학 서울백병원 내과학교실
오세익 · 정광호 · 김형곤 · 최석구 · 유원상

= Abstract =

Clinical Effects and Safety of Delapril in Patients with Essential Hypertension

Se Ick Oh, M.D., Hyung Gon Kim, M.D., Gwang-Ho Chung, M.D.,
Suck-Koo Choi, M.D., Won-Sang Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University, Paik Hospital, Seoul, Korea

Background : To evaluate depressor effect and safety of delapril, a new ACE inhibitor, in Korean

Method : Thirty three patients, aged 37~69, with mild to moderate essential hypertension were first observed for 2 weeks with placebo followed by administration of 15mg of delapril twice daily for two weeks, then doubled dosage to 30mg b.i.d, and combined with 25mg of dihydrochlorothiazide if optimal BP were not obtained at the end of 4th week, continued the same dose until the end of 10 week's trial period.

Result : BP dropped 15/9mmHg in average at the end of 10th week rewarding 70% of cumulative effectiveness. Most frequent side reaction was dry cough, occurred in 9% of patients followed by chest tightness, headache, constipation and transient elevation of GPT.

Conclusion : Delapril 15~30mg twice daily as monotherapy or combined with diuretic is well tolerated and effective in the treatment of mild to moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Delapril · ACE inhibitor · Essential hypertension.

서 론

1977년 강압제로 captopril이 등장한 이후 많은 angiotensin converting enzyme inhibitor(이하 ACEI로 줄임)가 속속 개발 되었다.

이들은 α 차단제나 칼슘길항제와는 달리 혈관 확장제 이면서도 속발성 Na 저류를 일으키지 않고, 반사성 빈맥을 초래하지 않는 특징이 있으며¹⁾ angiotensin II 생성을 억제하고 bradykinin 분해를

억제함으로써 말초저항을 감소시켜 강압을 일으킨다²⁾.

국내에도 captopril, enalapril, ramipril 등이 시판되고 있으며 lisinopril, perindopril, fosinopril 등이 임상시험을 거쳐 발매단계에 있다.

Delapril은 Takeda chemical industries Ltd. 연구진이 개발하여 1989년부터 임상에서 사용되어온 새로운 ACEI로 높은 lipophilicity와 약한 bradykinin 증강작용이 특징이며, 구조식중 proline이 indanylg-

lycine으로 치환됨으로서 더욱 강력하고 작용시간이 길며 발진과 미각장애와 관련된다는 SH기가 없고 생체내에서는 2개의 대사물로 바뀌어 강압효과를 나타낸다³⁾.

저자들은 몇가지 ACEI를 임상검토 한 바 있거니와⁴⁻⁶⁾ 이번에 delapril의 강압효과와 안전성을 검토할 기회를 가져 약간의 성적을 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

대상 및 방법

1. 대상환자

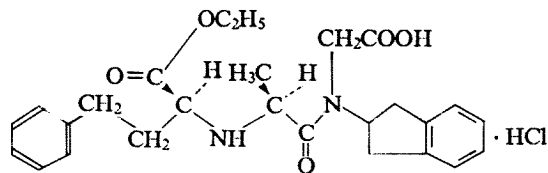
1991년 11월부터 1992년 5월초까지 인제대학교 서울백병원 내과외래에서 진료한 본태성고혈압 환자중 30~70세의 경증(확장기압 ; 90~104mmHg) 및 중등증(확장기압 ; 105~115mmHg)의 미치료 또는 2주이상의 복약중단 환자를 대상으로 하였으며, 중증, 속발성 고혈압, 약물과민 환자, 신·간 장애자, 임부 및 임신가능환자 기타 담당의사가 부적당하다고 판정한 환자는 제외하였다.

2. 시험약제

Delapril(Kedapril® 한일약품 제공)은 Fig. 1과 같은 화학구조를 가짐으며 1 정당 15mg의 담홍색 정제이며 관찰기에는 외관이 동일한 위약을 사용하였다.

3. 방법 및 기간

Fig. 2의 투약계획에 준하여 진행하였으며 2주간의 관찰기간중 위약을 사용하였으나 미치료환자



Generic name :

Delapril hydrochloride(JAN)

Chemical name :

N-[N-(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenyl-propyl-L-alanyl]-N-(indan-2-yl)glycine hydrochloride

Fig. 1. Physicochemical properties on the active ingredient.

인 경우 최소한의 기본검사와 관찰후 1주내에 투약을 시작하였다. 매 2주마다 혈압, 맥박, 체중을 측정하였고 부작용 유무를 문진하였다. 강압효과가 불충분할 때 즉 혈압이 20/10mmHg이상 하강하지 않거나 확장기압이 90mmHg이상에 머물거나 또는 평균동맥압이 13mmHg미만 하강했을 때는 1일 60mg로 증량하였으며 4 주후에도 강압이 불충분할 때에는 dihydrochlorothiazide 25mg을 추가하여 치료종기까지 계속하였다. 복약은 아침과 저녁식사후 1일 2회로 하였다.

4. 병용약

혈압에 영향을 주는 다른종류의 강압제, 항협심증제, 혈관 작용물질등은 관찰 및 투약 기간중 사용하지 않았으며 신경안정제, 수면제등은 원칙적으로 병용하지 않았으나 관찰기간에 계속 사용중이었을 때에는 용법, 용량을 바꾸지않고 사용하도록 하였다.

5. 관찰항목

1) 혈압·맥박 : 외래 수진시마다 동일 측정자에 의하여 동일 수는 혈압계로 최소 5분이상 안정후 좌위, 우상박에서 측정하였으며 가급적 동일 시간 대인 오전 8~12시에 측정 하였다.

2) 수반증상 : 수진시마다 자각증상의 유무, 변동 및 부작용의 유무, 정도, 관련성 조치등을 문진 기록 하였다.

3) 임상검사 : 관찰기간 및 치료종기에 일반혈액검사(혈색소, 혈구용적, 백혈구수, 백혈구 분획 및 혈소판수), 혈액화학검사(총단백, GOT, GPT, 총콜레스테롤, BUN, creatinine, 뇨산, 혈당, Na, K등)를 시행 하였으며 관찰기에 흉부 X선, 심전도, 안저검사 등을 전원에서 시행하였다.

4) 합병증 및 우발증 : 시험기간중에 합병증, 우발증이 발생하였을 경우에는 발생시기, 내용, 정도, 조치, 경과 및 시험약제와의 인과관계 유무를 기록하도록 하였다.

5) 부작용 : 자각증상, 임상검사 소견의 이상, 변동등이 시험약제와 상관이 없다고 판정된것 이외의 항목을 부작용으로 간주하고 내용, 발증일시, 정도, 조치 및 경과등을 기록하였다.

6. 평가방법

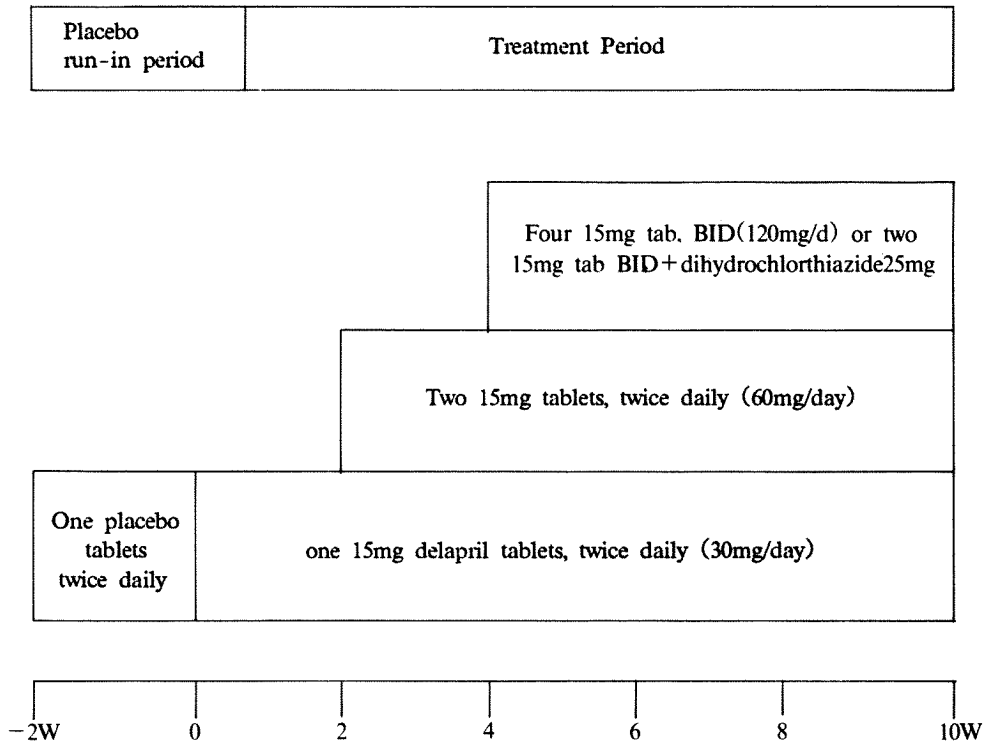


Fig. 2. Dosing Schedule for delapril.

1) 강압효과 : 투약전(관찰시기 및 투약 개시직전 혈압의 평균)과 치료종료시 혈압(투약 8주와 10주 말 혈압의 평균)을 비교하여 국립보건 안전연구원의 지침⁷⁾에 따라 수축기 혈압이 150mmHg이하로 내려가거나 20mmHg이상 하강한 경우 '강압효과 있음'으로 판정 하였다(표 1).

2) 자각증상 개선도 : 관찰기와 치료기를 비교하여 개선, 약간 개선, 불편, 악화, 증상없음의 5단계로 판정하였다.

3) 전반안전도 : 부작용(자각증상, 임상검사치, 합병증유무, 정도등을 고려하여 전무, 경도(투약계속), 중등도(감량), 중증(중지)의 4단계로 판정하였다.

4) 탈락과 중지 : 탈락(환자의 자의에 의한 중단) 및 중지(의사가 중단시킴)예에서는 그 시기, 사유, 사후조치, 경과등을 기록하였다.

관찰 성적

1. 관찰대상(Table 2)

관찰기를 거쳐 투약을 시작한 총 47명의 환자중

Table 1. Criteria for hypotensive effect by protocol⁷⁾

Responder

SBP \leq 150mmHg at end point
or decrease \leq 20mmHg from baseline
DBP \leq 90mmHg at end point
or decrease \leq 10mmHg from baseline
Mean arterial pressure \leq 13mmHg decrease

Table 2. Patient profile

No. of patients	enrolled	47
	dropped before 6 W	13
	dropped in 8 W	1
	evaluated in 10 W	33
sex	male	18
	female	15
age	average(Y/O)	54
severity	mild(90~104mmHg)	24
	moderate(115mmHg)	9

10주간의 치료기를 완료한 남자 18명 여자 15명
계 33명이 분석의 대상이 되었다.

6주이전에 탈락한 13명중 5명(남자 1 여자 4명)이
중등도이상의 기침 때문에 중단하였고(그중 1명은

투약중지 후에도 기침이 계속됨) 그밖에 흉통, 신
경계질환 악화, 심부전, 허리디스크의 악화, 투약
방법의 잘못, 사부분쟁, 및 뇌졸중 재발로 각각 1
명씩 계 7명이 중도탈락 하였으며 55세의 남자환
자는 8주말에 170/110으로 강압되지 않아 부득이
다른 강압제로 변경하였고 49세 여자환자는 투약이
불규칙하여 평가대상에서 제외하였다.

2. 투약용량

총 33명중 치료종기까지 30mg 투약군이 4명(12

Table 3. Changes of BP in hypertensives with
delapril

	-2W	0	2W	4W	6W	8W	10W
SBP	160	167	157	152	152	155	145
^			10	15	15	12	22
% change			-6	-9	-9	-7	-13
DBP	102	102	97	94	95	96	91
^			5	8	7	6	11
% change			-5	-8	-7	-6	-11
No. of responders			12	23	18	17	22
%			36	70	55	52	67

^ decrement from baseline

%)이었으며 60mmHg 투약군이 10명(30%)으로
누계 14명(42%) 였으며 60mg+dihydrochlorothia-
zide 25mg 군이 나머지 19명(58%)이었다.

3. 혈압의 경시적변화(Table 3, Fig. 3)

혈압은 투약직전 평균 167/102mmHg이 2주말에
157/97mmHg, 4주말에 152/94mmHg, 6주말에 152/
95mmHg였으며 10주말에는 145/91mmHg로 치료
전 평균 164/102mmHg와 치료후 평균 149/93
mmHg의차이는 15/9mmHg였다. 관찰 및 투약기
간중 평균 맥박수는 큰 변동이 없었다.

4. 부작용

Table 4에 부작용의 종류와 빈도를 표시하였다.
대부분의 증상은 일과성이어서 투약을 계속할수
있었으나 중등도의 마른기침을 호소한 4례모두 10
주의 투약을 마쳤으나 2명은 약의 변경을 원하였고
1명은 변경후에도 계속 기침이 지속되어 투약과의
관련이 없는것으로 판정하였다.

5. 이뇨제의 병용

투약계획에 따라 투약 4주말에 적절한 강압 즉

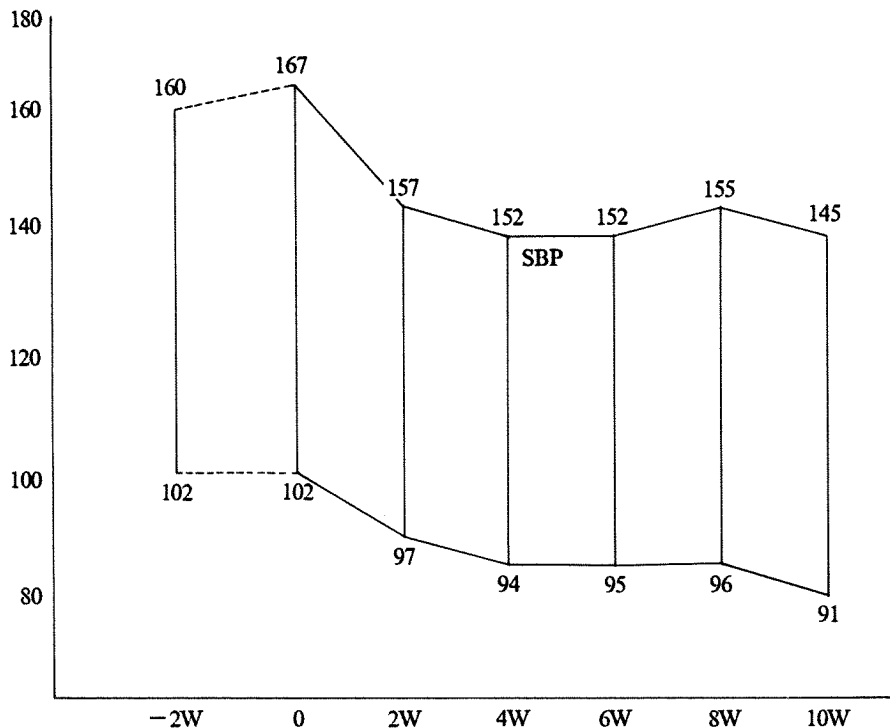


Fig. 3. Sequential changes of BP in 33 hypertensives receiving delapril 30~60mg for 10 weeks.

Table 4. Side reaction

Symptoms	Frequency
Cough	severe 4/47 cases moderate 3/33 mild 5/33
Constipation	1
Headache	1
Chest tightness	1
Transient GPT elevation	1

150/90mmHg의 도달이나 20/10mmHg의 강압을 얻지 못한 19명에게 dihydrochlorothiazide 25mg를 60mg의 delapril에 추가병용 하였으나 그 효과는 10/5mmHg 정도로 오히려 120mg 단독투여가 강압면에서는 낮지않았나 생각되었다. 이들 병용군의 유효율은 58%에 그쳤다.

6. 임상검사

투약전 전원에서 흉부 X선, 심전도, 안저검사, 뇨검사를 시행하였으며 혈액화학검사는 관찰기와 치료기말에 시행 비교 하였는바 1예에서 GPT의 일시적 상승이 있었으나 재검 결과 정상화하였다.

7. 종합평가

전반적 유효율은 70%, 안전도는 88% 였으며 전반 유용도는 67%였다.

고 안

Delapril의 화학적 특성은 종래의 ACEI와는 달리 SH기가 없고 C 말단이 proline ring 대신 indanylglycine ring이며 이 골격에는 benzene ring이 있어 지용성이 증가하여 조직 ACE의 억제가 강화되고 있다⁸⁾.

최근 본태성고혈압의 진행 유지에 조직 특히 혈관벽에 존재하는 renin-angiotensin계가 크게 관여한다고 주목되고 있는데 일반적으로 지용성이 높아지면 조직에의 이행도 많아 짐으로 delapril도 혈관벽으로의 이행이 많아 작용부위에 쉽게 도달할것으로 생각되며 spontaneously hypertensive rat를 이용한 검토에서도 혈관벽 ACE활성을 많이 억제하고 그에 따라 혈압도 잘 떨어지는것이 확인되고 있다⁹⁾.

Delapril의 임상 약리적 검토에서 1회 투여로 12

시간까지 강압효과가 지속되고¹⁰⁾ 1일 2회 투약에 의하여 24시간 안정된 효과를 얻고 혈압의 일중 변동에도 변동하지 않으며^{11,12)} 1일 2회로 안정된 혈압을 얻은 후에는 1일 1회 1일량 또는 1/2량 투여로 바꾸어도 강압효과는 유지되었다고 한다¹³⁾.

Delapril의 강압효과를 보면 Ogihara¹⁴⁾는 본태성 고혈압에서는 73%, 신성고혈압에서는 85%, 신혈관성고혈압에서 80%의 강압효과를 보았으며 용량별로는 30mg에서 47%, 60mg로 67%, 120mg로는 73%의 효과를 보았다고 하며 단독요법으로는 71% 병합요법으로는 75%의 유효율을 보았다. Yosinaga¹⁵⁾는 295명의 환자에게 단독 또는 병용투여하여 단독군은 66% 병용군은 80%의 유효율을 보았다.

저자들은 33명에서 10주간의 투약후 23명이 강압판정기준에 들어 누적강압효과 70%의 유효율을 보았는데 120mg의 단독투여를 했더라면 좀 더 다른 결과를 얻었으리라 생각된다.

Rahm¹⁶⁾등은 확장기압 93~115mmHg의 고혈압 환자 148명에게 delapril 30~60mg을, 144명에게 enalapril 10~20mg를 투여하여 8주후 기준혈압평균 170/105mmHg로부터 140/85mmHg로 강압된 결과를 얻었는데 양자간에 차이가 없었다고 하였으나 Kaneko¹⁷⁾는 captopril과의 이중맹검비교대조시험에서 delapril이 우수함을 보고하였다.

Delapril의 부작용에 관하여 Ogihara¹⁴⁾는 1008명의 투약자중 80건(7.9%)의 부작용 보고가 있었는데 기립성 어지럼증 1.7%, 어지럼 1.3%, 구역질 1.1%, 기침 1.1%라고 하였으며 검사실이상도 78건(7.7%)으로 GOT상승 1.9%, GPT상승 1.9%, creatinine상승 1.5%, BUN 상승 1.4%, 백혈구 감소 1.0%를 보였으나 혈중총콜레스테롤, 중성지방, 뇨산치등 대사장애는 없었다고 보고하였다.

Mizuno²⁾는 어지럼, 두통, 오심, 저혈압, 기침, 미각장애, 발진, 호중구감소등 ACE에서 주로 호소하는 부작용중 마른기침은 bradykinin의 축적에 의하여서, 발진과 미각장애는 SH기에 관련된다고 하였다.

Rahn은 어지럼 6.8%, 졸림 3.4%, 두통 2.7%, 오심 2.7%로 보고했으며 저자들의 예에서는 두통, 흉통, 변비등이 각 1례씩 있었으나 가장 큰 관심사는 마른기침이었다. 이의 발생 기전에 관하여는 일찌기 Berken¹⁸⁾에의하여 bradykinin의 증강이 유

인이라고 하였으며 substance P의 분해억제에 의한다고들 한다³⁾.

Inada¹⁹⁾는 citric acid유발기침에 대한 증강정도의 검토에서 delapril은 enalapril, captopril에 비하여 증강정도가 가장 약하다고 하였다. 또 Saruta³⁾는 enalapril 5~15mg을 투여한 150명중 12명이 기침을 하였는데 delapril로 바꾸었더니 4주후 6명에서 기침이 소실하였다고 보고하고 있다.

Delapril에 의한 기침의 빈도는 1.1%라고 하나 저자들은 8.5%(47명중 4명)가 초기에 기침으로 탈락하였고 10주투약을 완료한 33명중에서도 3명(9%)이 감량을 요하지는 않았으나 중등도의 기침을 하였고 그중 2명은 투약종료후 소실하였다. 또 투약과의 관련은 확실 하지 않으나 5명(15%)이 가벼운 기침을 호소하였다.

요 약

새로 개발된 ACEI인 delapril의 강압효과 및 안전성 특히 마른기침에 대하여 검토하고자 1991년 12월 부터 1992년 5월초까지 인제대학교 서울백병원 내과 외래에서 진료한 경증 및 중등증 본태성고혈압환자 33명을 대상으로 위약에의한 2주간의 관찰기와 10주간의 치료기에 delapril 30mg, 60mg 또는 dihydrochlorothiazide 25mg과의 병용투여후 강압율, 부작용등을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

관찰기와 치료기말의 평균혈압은 각각 164/102 mmHg와 149/93mmHg로 평균 15/9mmHg 즉 9/9%의 강압율을 보였으며 평가기준에따른 유효율은 70%, 안전도는 88%였다. 부작용은 중등도의 기침 4례와 각 1례씩의 변비, 흉통, 두통, 일시적 GPT 상승이 있었으나 투약 계속에는 지장이 없었다.

이상의 결과로 보아 delapril 1일 30~60mg, 또는 dihydrochlorothiazide와의 병용투여는 경증 및 중등증 본태성고혈압에 유용하나 환자의 순응도를 고려할때 1일 1회의 지속형 개발이 필요할것으로 생각된다.

References

- Pickering TG : *The use of ACE in combination with other antihypertensive agents. Extended abstracts of symposium on ACEI at X III International Society of Hypertension. Montreal p25-30, 1990*
- Mizuno K, Tani M, Ninuros : *The antihypertensive mechanism of delapril : A newly developed converting enzyme inhibitor, is related to the suppression of vascular angiotensin II release in the spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertension 4 : 60S-66S, 1991*
- Saruta T, Nishikawa K : *Characteristics of a new ACE inhibitor : delapril. Am J Hypertension 4(1, part) 23S-28S, 1991*
- 신원창·김기환·최석구·유원상 : 본태성 고혈압에 대한 captopril(Capoten®)의 강압효과. 순환기 18 : 145-151, 1988
- 유원상·고원섭·김기환·이건주·최석구 : 활동협압에 의한 강압제의 효과 판정 Renitec® 1일 1회용법의 평가. 인제의학 10 : 133-138, 1989
- 유원상·권성운·임창영·박상현·최석구·이동철 : 본태성 고혈압에 대한 Ramipril의 강압효과 및 안전성에 관한 검토. 순환기 21 : 774-780, 1991
- 국립보건 안전 연구원 : 아데캇 정의 국내임상 계획서 약효 31265-4772(1990. 8. 17)
- Ogihara T : *A new antihypertensives : ACE inhibitor : delapril, Modern physician 10 : 1117-1119, 1990*
- Inada Y : *Effects of delapril HCL(CV-3317) on renin-angiotensin-aldosterone, kallikrein-kinin and prostaglandin systems. Japan Pharmacol Ther 16 : 4093-4101, 1988*
- Shionoiri H, Yasuda G, Ikeda A, et al : *Pharmacokinetics and depressor effect of delapril in patients with essential hypertension. Clin Pharmacol Ther 41 : 74-79, 1987*
- Miyakawa T, Issii M, Tochikubo O : *A study of the effects of delapril, a new ACE inhibitor, on diurnal variation of arterial pressure in patients essential hypertension using direct arterial pressure monitoring methods. Am J hypertension 4(1, part2) 29S-37S, 1991*
- 熊原雄一ほか : アンジオテンシン 變換酵素抑制藥 Delapril hydrochloride(CV-3317)의 高血壓症患者의 血壓日內變動에及ぼす影響 臨床醫藥 3 : 325-336, 1987
- Y Doi, et al : *Clinical Studies on the Effect of Delapril*

1) Pickering TG : *The use of ACE in combination*

- pril Hydrochloride*(CV-3317) *By once-A-Day and Twice-A-Day Administration on Circadian Variation of Blood Pressure. Clin. Res* 64(7) : 2264-2278, 1987
- 14) Ogihara T, Kaneko Y, Ikeda et al : *clinical evaluation of delapril in Japan : Report from the Japan Study Group on delapril. Am J Hypertension* 4(1, part2) 43S-45S, 1991
 - 15) 吉永 金子 石井 他 : 本態性高血圧症 對する アンジオテンシン 變換酵素抑制藥 *delapril HCL* (CV-3317) の有効性, 安全性 検討 - *Multiclinic open trial* 成績 - 藥理と治療 15 : 1561-1584, 1987
 - 16) Rahn KH : *Comparison of the antihypertensive effects of delapril and enalapril. Am J Hypert* 4(1, part 2) 38S-41S, 1990
 - 17) Yoshihiro Kaneko, et al : *Delapril Hydrochloride* (CV-3317) *in the treatment of essential hypertension. Igaku No ayumi*, 142(13) : 971-1007, 1987
 - 18) Berkin : *Cough and angiotensin converting enzyme inhibition. Br Med J* 296 : 127, 1988
 - 19) Inada Y, et al : *Comparison of cough-inducing action of angiotensin converting enzyme inhibitor : Japan Pharmacol Ther* 17 : 2039, 1989