

Captopril의 강압효과에 관한 임상적 연구

지방공사 강남병원 내과

성천모 · 이재용 · 경춘숙 · 김동찬 · 이수영 · 이계희 · 최상전 · 손 인 · 박성훈

= Abstract =

A Clinical Study on the Hypotensive Effect of Captopril

Cheon Mo Seong, M.D., Jae Yong Lee, M.D., Chun Suk Kyeong, M.D.,
Dong Chan Kim, M.D., Su Young Lee, M.D., Kye Heui Lee, M.D.,
Sang Jeon Choi, M.D., In Son, M.D. and Seong Hoon Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangnam General Hospital, Public Corporation

Antihypertensive effect of angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitor Captopril was studied in 34 cases of essential hypertension. A single oral dose of 50mg Captopril was administered daily and blood pressure was followed every 2 weeks. Diuretics was added to patients who responded inadequately after 2 weeks of Captopril single treatment and alpha-blocker, beta-blocker or calcium channel-blocker was added to patients who responded inadequately after another 2 weeks of Captopril and diuretics combined treatment. In 5 cases, Captopril was raised to 100mg and further antihypertensives were added to unresponded 3 cases.

The results were as follows :

- 1) In 15 patients, blood pressure dropped from $170.3 \pm 10.5\text{mmHg}/108.7 \pm 6.1\text{mmHg}$ to $148.3 \pm 4.4\text{mmHg}/93.3 \pm 3.7\text{mmHg}$ after 8 weeks of Captopril 50mg single therapy.
- 2) Hydrochlorothiazide 25mg was added to non-responders, and blood pressure dropped from $180 \pm 6.7\text{mmHg}/111.1 \pm 6.2\text{mmHg}$ to $155.0 \pm 15.0\text{mmHg}/106.2 \pm 8.7\text{mmHg}$ in 9 of 19 patients after 8 weeks of combined treatment.
- 3) Alpha-blocker, Beta-blocker or calcium channel blocker was added to 10 non-responders to Captopril-hydrochlorothiazide combination therapy, and blood pressure dropped from $189.0 \pm 27\text{mmHg}/116 \pm 10\text{mmHg}$ to $137.8 \pm 15.5\text{mmHg}/88.5 \pm 10.2\text{mmHg}$ after 8 weeks.
- 4) Increase of Captopril from 50mg to 100mg in 5 random nonresponder cases of Captopril single treatment lowered blood pressure from $168.0 \pm 13.6\text{mmHg}/107.1 \pm 6.4\text{mmHg}$ to $161 \pm 15.2\text{mmHg}/99 \pm 8.8\text{mmHg}$ after 2 weeks.
- 5) Heart rate, and serum creatinine, electrolytes and lipid levels showed no significant interval change.
- 6) Six patients complained of dry cough and one patient complained of poor appetite but no other clinically significant complications were noted during Captopril treatment.

KEY WORDS : Hypertension · Captopril.

서 론

Captopril은 경구투여 가능한 angiotensin converting enzyme(이하 ACE)의 경쟁적 억제제로서 경증 및 중등증 본태성 고혈압, 고식적 삼제요법(이노제 + β -교감신경차단제 + 혈관확장제)에 반응하지 않는 중증 고혈압, 그리고 만성심부전 환자의 치료에 많은 연구가 되어왔다. Captopril은 ACE를 억제함으로써 혈장내 angiotensin II를 감소시킨다. 따라서 혈관수축 억제로 말초혈관저항이 떨어지고, aldosterone 합성을 억제하여 염분저류 및 교감신경 작용을 차단한다.

Captopril 25~75mg을 단독으로 사용할 때 경증 및 중등증 고혈압 환자 대부분에서 혈압이 잘 조절되었다고 하였으며^{1,2,3,4)}, 장기간 사용에도 초기의 강압효과는 지속된다고 하였다^{5,6)}. 이노제(hydrochlorothiazide)와 병합투여하면 강압효과는 상승되며^{7,8)}, 고식적 삼제요법에 반응하지 않는 중증 고혈압환자에서도 Captopril이 포함된 복합제를 사용할 경우 강압효과가 현저하다고 하였다⁹⁾.

Captopril을 1일 1회 경구투여할 때 2회 분할투여와 강압효과에서 차이가 없다는 보고가 있으며⁹⁾, 신장질환이 없는 경증 및 중등증 고혈압 환자에서 소량(150mg 이하) 투여하면 부작용이 비교적 적다고 하였다.

저자들은 지방공사 강남병원 내과에서 본태성 고혈압으로 진단받은 34명의 환자에 대해 Captopril을 단독 및 복합요법으로 1일 1회 경구투여하여 강압효과와 부작용을 검토하여 다음과 같은 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1) 대 상

본 연구는 88년 8월부터 89년 7월까지 지방공사 강남병원 내과 외래에서 본태성 고혈압으로 진단받은 환자를 대상으로, Captopril을 경구 투여하여 8주동안 관찰 가능한 환자를 연구성적에 포함시켰다. 연구대상은 확장기 혈압이 100mmHg 이상인

표 1. 대상환자의 연령 및 성별분포

연령(세)	성별		계
	남자	여자	
30~39	3	0	3
40~49	3	7	10
50~59	7	6	13
60~69	0	6	6
70이상	1	1	2
계	14	20	34명

본태성 고혈압환자로 하였으며, 2차성 고혈압은 병력청취, 이학적 소견, 및 기본적인 임상검사로써 배제하였다. 총 34명중 성별분포를 보면 남자가 14명, 여자가 20명이었고 평균 연령은 52.7세(38~71세)였다(표 1).

2. 방 법

약물 투여전 흉부 X-선, 기본적 혈액검사, 요검사를 시행하였으며, 필요에 따라 심 에코를 시행하였다. 혈압은 환자를 10분이상 안정 시킨후 좌위에서 수은주 혈압계로 측정하였고, 수축기 혈압은 Korotkoff phase 1, 확장기혈압은 Korotkoff phase 5로 하였다. 강압제 추가투여 여부는 확장기혈압 95mmHg를 기준으로 하였다. 대상환자는 처음에 Captopril 50mg씩 1일 1회 경구 투여로 시작하여, 2주후 확장기혈압이 95mmHg 이상인 경우 이노제를 추가 투여 하거나, 임의의 5명에서는 100mg으로 증량하였고, 2주후 다시 혈압강화 효과가 없는 경우 α 차단제, β 차단제 또는 Calcium channel-차단제를 투여하였다(그림 1). 전체 대상환자는 약물 투여방법에 따라 다음과 같이 3군으로 분류 하였다.

A군 ; Captopril만 투여한 경우(15명)

B군 ; Captopril에 이노제(hydrochlorothiazide)를 첨가한 경우(9명)

C군 ; Captopril 및 이노제 복합투여에 α -(prazosin), β -(atenolol) 또는 Calcium channel-(nicardipine 또는 diltiazem) 차단제중 한가지를 추가한 경우(10명)

관찰도중 2주간격으로 X-선 촬영, 전해질 검사, 혈중 urea 및 creatinine 농도를 측정 하였다.

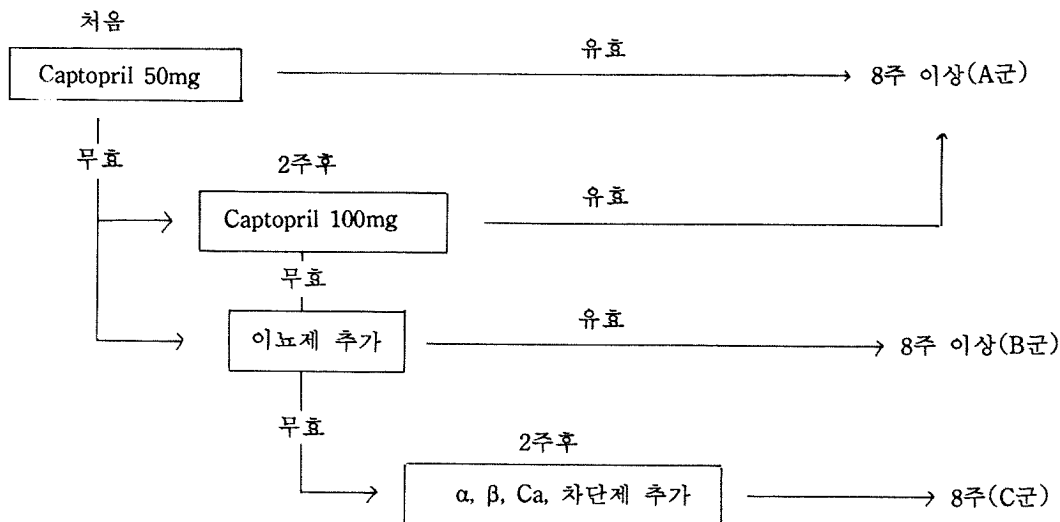


그림 1. 투여방법.

표 2. 혈압강하 효과

		치료전	8주 후	평균 감소치(mmHg)	평균 감소율(%)
A군	수축기(mmHg)	170.3± 10.5	148.3± 4.4*	23.3	13.7
	확장기(mmHg)	108.7± 6.1	93.3± 3.7*	13.9	12.8
B군	수축기(mmHg)	180.0± 6.7	155.0± 15.0*	22.5	12.5
	확장기(mmHg)	111.1± 6.2	106.2± 8.7*	6.25	5.6
C군	수축기(mmHg)	189.0± 2.7	137.8± 15.5*	50.7	26.8
	확장기(mmHg)	116.2± 10	88.5± 10.2*	29.3	25.3

*P<0.05

관찰 성적

치료 시작전 수축기 및 확장기 혈압은 C군에서 가장 높았고 A군에서 가장 낮아(표 2), 치료 시작전 혈압이 낮을수록 Captopril 단독투여에 효과가 있음을 보여주었다.

혈압은 A군 및 B군에서 치료 2주째부터 유의한 감소를 보였고, 효과는 8주까지 지속되었다. C군의 경우 치료 2주째부터 감소하여 8주까지 지속적으로 감소하는데, 이러한 결과는 만족스런 혈압강하가 없을 때 중간에 다른 혈압 강하제 첨가에 의한 것으로 생각된다(표 3a, 3b, 3c. 그림 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f).

Captopril을 50mg에서 100mg으로 증량할 때 5명중 3명에서 추가 강압제가 필요했고, 혈압은 평균 168±13.6mmHg/107±6.4mmHg에서 161±15.2mmHg/99±8.8mmHg로 감소하였다.

혈청 urea치는 유의있는 증가를 보였으나, crea-

표 3a. A군에서의 혈압 및 맥박의 변화

	수축기 (mmHg)	확장기 (mmHg)	맥박(/min)
치료전	170.3± 10.5	108.7± 6.1	72.3± 9.8
2주 후	146.0± 10.1*	95.0± 7.3*	78.7± 10.4
4주 후	142.1± 12.4*	92.5± 5.4*	76.0± 11.3
6주 후	143.3± 8.1*	92.8± 5.3*	81.9± 10.2
8주 후	148.3± 4.4*	93.3± 3.7*	78.4± 9.3

*P<0.05

표 3b. B군에서의 혈압 및 맥박의 변화

	수축기 (mmHg)	확장기 (mmHg)	맥박(/min)
치료전	180.0± 6.7	111.1± 6.2	81.2± 9.0
2주후	150.0± 21.1*	105.0± 8.9*	100.2± 15.3
4주후	150.6± 12.0*	102.0± 4.8*	87.0± 6.7
6주후	141.7± 9.5*	93.3± 6.7*	78.4± 6.2
8주후	155.0± 15.0*	106.2± 8.7*	84.5± 7.6

*P<0.05

혈압mmHg

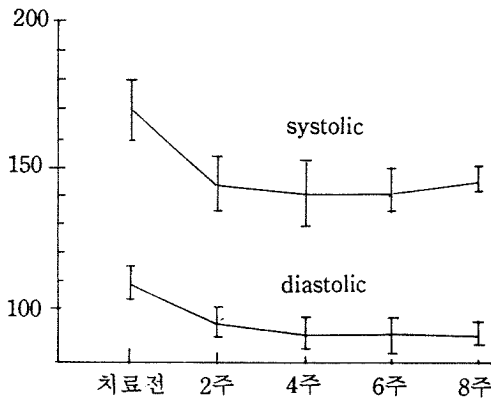


그림 2a. A군에서의 혈압의 변화.

표 3c. C군에서의 혈압 및 맥박의 변화

	수축기 (mmHg)	확장기 (mmHg)	맥박(/min)
치료전	189.1± 27	116.2± 10	89.7± 12.5
2주후	158.5± 18.8*	99.6± 8.9*	79.5± 13.7
4주후	160.1± 19.5*	97.5± 12.5*	76.6± 13.2
6주후	145.7± 20.8*	95.7± 12.0*	77.1± 8.4
8주후	137.8± 15.5*	88.5± 10.2*	79.1± 11.2

*P<0.05

맥박 회/min

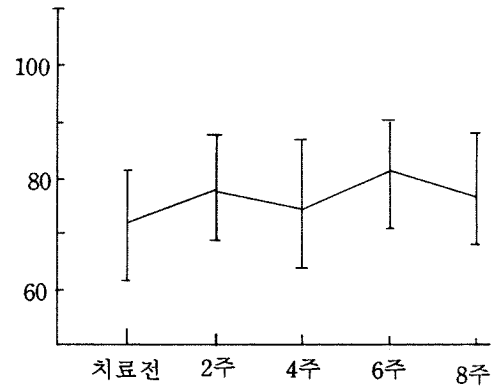


그림 2b. A군에서의 맥박의 변화.

혈압mmHg

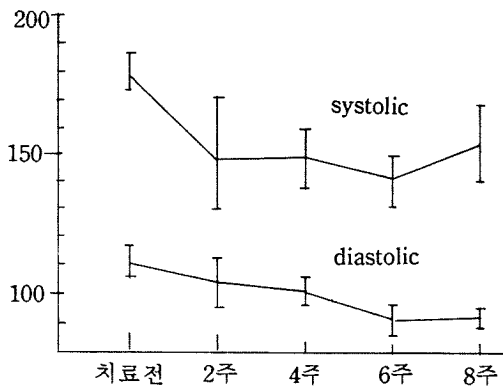


그림 2c. B군에서의 혈압의 변화.

맥박 회/min

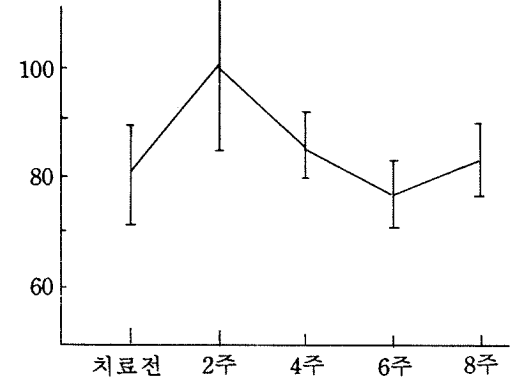


그림 2d. B군에서의 맥박의 변화.

혈압mmHg

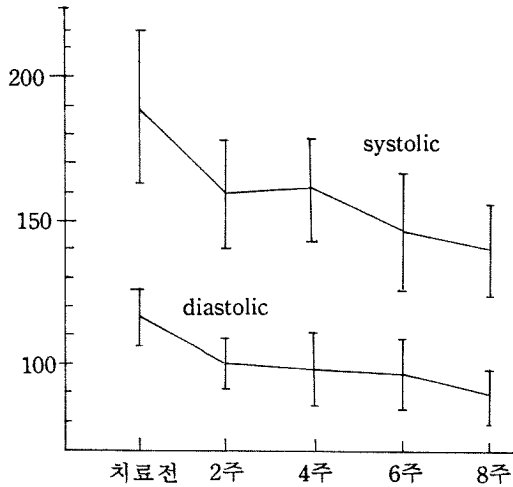


그림 2e. C군에서의 혈압의 변화.

맥박 회/min

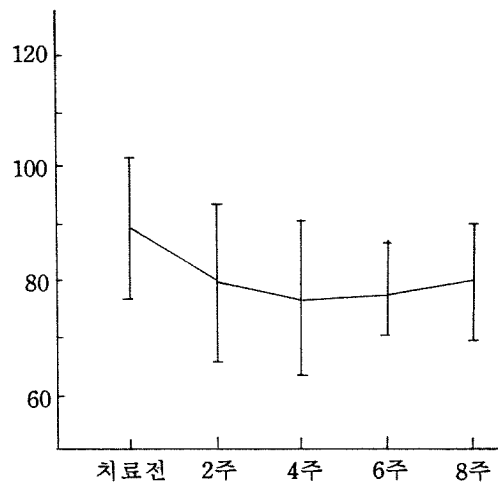


그림 2f. C군에서의 맥박의 변화.

표 4. 치료 시작전과 치료 8주후 검사결과와의 비교

	치료 시작전	8주후
혈청Cr(mg/dl)	0.9 ± 0.14	0.98 ± 0.20
BUN(mg/dl)	15.6 ± 2.57	21.0 ± 3.25*
혈청Na(mEq/l)	141.1 ± 3.20	140.2 ± 2.90
혈청K(mEq/l)	4.03 ± 0.49	4.45 ± 0.30
혈청CHOL(mg/dl)	248.0 ± 49.37	223 ± 44.75
혈청TG(mg/dl)	211.6 ± 86.00	223.2 ± 95.25

*P<0.05

Cr : creatinine, BUN : blood urea nitrogen,

Na : sodium, K : potassium, CHOL : cholesterol,

TG : triglyceride

tinine, sodium, potassium, lipid치는 강압제 투여 후에도 변화가 없었다(표 4).

치료도중 8명에서 마른 기침을 호소하였는데, 6명은 상기도 감염과는 감별되었고, 1명에서 식욕감퇴가 있었으며, 1명에서는 변비를 호소하였다.

고 안

1980년대 들어 Captopril에 대한 많은 연구논문들이 발표되어, 이에 대한 많은 정보와 새로운 임상지식을 얻을 수 있었고, 고혈압과 울혈성 심부전치료에 Captopril을 널리 이용하게 되었다.

1977년 Ondetti¹⁰⁾와 Cushman¹¹⁾이 경구투여 가능한 angiotensin converting enzyme(ACE) 억제제인 Captopril을 개발한 이후 정상인, 고혈압 환자 및 심부전 환자에서 renin-angiotensin-aldosterone(RAA)계에 대한 Captopril의 억제효과에 대해 연구가 활발히 진행되어 새로운 임상 정보를 제공했을 뿐 아니라, 심혈관계 homeostasis에서 RAA계의 역할에 대해서도 좋은 정보를 얻을 수 있었다(5,9,12,13,14).

RAA계는 정상인과 고혈압 환자에서 심혈관계 homeostasis 조절에 중요한 역할을 하며, 혈압과 수분, 염분 및 칼륨의 균형을 조절하고 있다. Renin은 혈압의 감소와 사구체여과율 감소 그리고 교감신경 자극에 의해 신장의 juxtaglomerular cell에서 분비되어 glycoprotein인 angiotensinogen을 angiotensin I으로 분해한다. angiotensin I은 ACE에 의해 활성형의 angiotensin II로 전환되는데 angiotensinogen에 대한 messenger RNA가 쥐의 간 및 신장의 여러 조직(혈관벽, 신장, 부신, 뇌 및 기타)에서 증명되어 angiotensin I에서 angiotensin II로의 전환은 폐 뿐만 아니라 말초조직에서도 이루어짐을 시사하였다^{15,16)}.

Captopril은 ACE 활성을 억제하여 순환혈장내 Angiotensin II 농도를 감소시킨다. 따라서 혈관

수축이 억제되어 말초저항이 떨어지고, aldosterone 합성 억제로 인해 염분저류가 감소된다. 또 Captopril은 bradykinin을 분해시키는 kininase II의 작용을 억제하기 때문에 말초혈관확장으로 혈압이 떨어지며, 혈장 prostaglandin E₂ 농도증가도 혈압 강하에 관여한다³⁾.

Captopril을 공복 경구투여할 때 70%가 흡수되며 생물학적 유효도는 경정맥 투여시의 약 60%이다. 음식물이나 제산제와 함께 투여하면 유효도는 25~50%가 감소된다. Captopril의 최대 혈류 역학적 변화는 복용 1시간 후에 나타나고 8~12시간 지속된다. 12.5~25mg을 경구투여할 때 최대효과가 나타나고 증량하면 작용시간이 연장된다. 일정한 용량을 계속 투여할 때 수주에 걸쳐 점차 수축기 및 이완기혈압이 떨어지고 심박동수와 심박출량은 임상적으로 유의있는 변화를 초래하지 않는다고 하며^{1,2,6,13)}, 강압효과는 장기간 계속 유지된다고 하였다^{5,6)}.

Captopril은 경증 및 중등증 고혈압 환자에서 효과가 있으며^{3,4,17)}, 이뇨제(흔히 hydrochlorothiazide)나 Beta-차단제와 병용시 일반적인 3제복합 요법에 반응하지 않는 중증 고혈압에서도 강압효과가 있음이 최근 연구에서 밝혀졌다^{7,8,10,18,19,20,21)}. 또한 만성심부전 환자에서도 Captopril을 장기간 사용할 경우 임상적 호전이 있음이 증명되었는데²²⁾, 이는 후부하감소에 의한 것으로 생각된다. Captopril 단독 투여시 고혈압 환자의 약 50~60%에서 수축기 및 이완기 혈압이 15~25% 감소하며^{1,2,3,4,9)}, 이뇨제나 다른 강압제 병용투여시 효과는 현저하다고 한다. 본 연구에서는 중등증 고혈압 환자 24명중 12명(50%)에서 Captopril 단독으로 투여하여, 수축기 13.7% 및 이완기 12.8%의 혈압이 감소되었고, 나머지 12명은 이뇨제 또는 기타 강압제를 첨가하여 수축기 16.8%, 이완기 10.8%의 강압효과를 보았다. 여러 연구에서 ACE 억제제를 1일 1회 투여하여 효과가 있음을 보고하였고⁹⁾, 본 연구에서도 Captopril을 1일 1회 경구투여하여 이들과 비슷한 성적을 얻었으며 이에 대한 연구는 더 필요한 것으로 사료된다.

ACE 억제제를 장기간 투여할 때 소변으로의 염분배설 증가와 체내 칼륨의 저류가 있다는 보

고도 있으나 그 혈중농도는 임상적으로 유의있는 변화를 초래하지 않는다고 하며^{20,23)}, 혈중 creatinine치는 이뇨제와 병용시에만 가역적인 증가를 보인다고 한다. 본 연구에서도 염분이나 칼륨, creatinine 등의 유의있는 혈중농도 변화를 관찰할 수 없었다. 약제의 대부분은 신세뇨관의 분비에 의해 대사되지 않은 상태로 배설된다. 따라서 신기능 장애가 있는 환자에서는 효과가 연장되므로 장애정도에 따라 감량 해야 한다²³⁾.

Captopril을 150mg이하 투여시 피진(0.5~4.3%), 이미각증세(0.1~2.7%), 저혈압증상(0.2~4.4%), 단백뇨(0.5%)가 있으며 마른기침(0.2~4.4%)도 호소한다^{6,9)}. 본 연구에서는 대상환자의 17.6%에서 상기도 감염과 감별되는 기침을 호소하였는데, 이같은 결과는 기존보고에 비해 발생빈도가 높은 것으로서 인종차이에 기인하는지는 분명치 않으나 등급체계 또는 다른 객관적인 기준을 이용한 연구가 더 필요하다고 본다. 부작용은 치료시작후 1~2개월에 발생빈도가 높고 150mg이상 투여시나 기존의 신장기능장애가 있는 환자에서 빈도는 높아진다.

결 론

- 1) 중등증 고혈압에서 Captopril 50mg을 1일 1회 경구 투여하여 약 50%에서 만족할 만한 효과를 보았다.
- 2) 혈압이 높을수록 이뇨제나 기타 강압제의 병용이 필요하였다.
- 3) 일부에서 마른기침을 호소하였으나 그외 특기할 만한 부작용은 없었다.
- 4) 1일 1회 경구투여로 2회 경구투여와 비슷한 결과를 얻으리라 생각되며 이에 대한 연구는 더 필요하다.

References

- 1) 김경수·배상철·김정현·임헌길·이방현·이정균·배종화·한대석 : Captopril 혈압하강 효과에 대한 임상적 관찰. 순환기 제17권 3호, 527-537, 1987

- 2) 신원창 · 김기환 · 최석구 · 유원상 : 본태성 고혈압에 대한 *Captopril*(*Capoten*)의 강압효과. 순환기 제18권 1호 145-151, 1987
- 3) Meijer JL, Ardesch HG, Van Rooijen JC and be Bruijn JHB : *Low dose captoril twice daily lowers blood pressure without disturbace of the normal circadian rhythm. Postgraduate medical journal*, 62 (Suppl 1)139-141, 1986
- 4) Johnston CI, Arnolda L : *Angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertention. Current Therapeutics* 24 : No 80, 1983.
- 5) Atlas SA, Case DB, Scaley JE, Laragh JH, McKinsstry DN : *Interruption of the renin-angiotensin system in hypertensive patients by captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium retention and natriuresis. Hypertension* 1 : 274-280, 1979
- 6) Johnston CI, Millar JA, McGrath BP, Matthews PG : *Long term effects of captopril(SQ 14225) on blood pressure and hormone levels in essential hypertension. Lancet* 2 : 493-495, 1979
- 7) Atkinson AB, Lever AF, Brown JJ and Robertson JJS : *Combined treatment of severe intractable hypertension with captopril and diuretics. Lancet* 2 : 105-108, 1980
- 8) Christian Creisson, Laurence Baulac and Bernard Lenfant : *Captopril/hydrochlorothiazide combination in elderly patients with mild-moderate hypertension. A double blind, randomized, placebo-controlled study. Postgraduate Medical journal* 62(Suppl 1)139-141, 1986
- 9) Rex N Brogden, Peter A Todd and Eugene M Sorkin : *Captopril, an update of its pharmacodynamic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. Drugs* 36 : 540-600, 1988
- 10) Ondetti MA, Rubin B and Cushman DW : *Design of specific inhibitors of angiotension converting enzyme : New class of orally active antihypertensive agents. Science* 196 : 441-444, 1977
- 11) Cushman DW, Cheung HS, Sabo EF, Ondetti MA : *Design of potent inhibitors of angiotensin converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids. Biochemistry* 16 : 5485-5491, 1977
- 12) Ferguson RK, Vlasses PH, Swanson BN, Mojaverian P, Koplin JR : *Comparison of the effects of captopril, diuretic and their combination in low-and normal-renin essential hypertension. Life Sciences* 30 : 59-65, 1982
- 13) Vlasses PH, Rotmensch HH, Swanson BN, Mojaverian P, Ferguson RK : *Low dose captopril : its use in mild to moderate hypertension unresponsive to diuretic treatment. Archives of Internal Medicine* 142 : 1098-1101, 1982
- 14) Atlas SA, Case DB, Yu ZY, Laragh JH : *Hormonal and metabolic effects of angilensin converting enzyme inhibitors : possible differences between enalapril and captopril. American Journal of Medicine* 77 : 13-17, 1984
- 15) Campbell DJ : *Circulating and tissue angiotensin systems. Journal of Clinical Investigation* 79 : 1-6 1987
- 16) Dzau VJ : *Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. Circulation* 77(Suppl 1) : 1-4, 1988
- 17) Brunner HR, Gavras H, Waeber B, Textor SC : *Clinical use of an orally acting converting enzyme inhibitor : Captopril. Hypertension* 2 : 558-556, 1980
- 18) Costa FV, Rorghi C and Ambrosioni E : *Captopril and oxprenolol in a fixed combination with thiazide diuretics : comparison of their antihypertensive efficacy and metabolic effects. Clinical Therapeutics* 6 : 708, 1984
- 19) Giani R, Sacchetti G and Greco L : *Captopril and hydrochlorothizide in elderly patiants with mild to moderate hypertension. Clinical Trials Journal* 22 (2) : 175, 1985
- 20) Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS : *Captopril : a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs* 20 : 409-452, 1980
- 21) Omvik P, Lung-Johanssen P : *Combined captopril and hydrochlorothiazide therapy in severe hypertension : long term hemodynamic changes at rest and during exercise. Journal of Hypertension* 2 : 73-80, 1984
- 22) Romankiewicz JA, Brogden RN, Heel RC, Speight

TM, Avery GS : *Captopril : an update review of the phamacological properties and therapeutic efficacy in congestive heart failure. Drugs* 25 : 6-40, 1983

23) Alfred Goodman Gilman, Louis S Goodman, Theodore W Rall, Ferid Murad : *The pharmacological bases of therapeutics. Seventh Ed. P650-651, Nes York Macmillan Publishing Company* 1985