

본태성고혈압에 대한 Ramipril의 강압효과 및 안전성에 관한 검토*

인제대학교 의과대학 내과학교실

유원상 · 권성운 · 임창영 · 박상현 · 최석구

동국대학교 의과대학 내과학교실

이 동 철

= Abstract =

Hypotensive Efficacy and Safety of Ramipril on the Patients with Essential Hypertension

Won Sang Yoo, M.D., Sung Woon Kwon, M.D., Chang Young Lim, M.D.,
Sang Hyun Park, M.D., Suck Koo Choi, M.D.

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

Dong Chul Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine Dong Guk University

Thirty three patients with mild to moderate essential hypertension were administered ramipril, a new ACE inhibitor, 2.5-5mg once daily for 6 weeks to evaluate the hypotensive efficacy and safety.

The results were as follows :

- 1) The patients consisted of 18 males, 15 females, aged 54 on average and classified as mild in 19 and moderate in 14 patients.
- 2) At the end of 6 weeks trial, blood pressure dropped 13/6mmHg on average, rewarding 70% effectiveness and normalized below 150/90mmHg in 39%.
- 3) The most frequent side reaction was dry cough in 5 patients (15%) followed by asthenia, GI trouble, dizziness, edema, eye injection and one case of GPT elevation which normalized after completion of trial.
- 4) The rating of safety was 79% and of overall usefulness was 73%.

In conclusion, ramipril 5mg once daily regimen is well tolerated and effective in the treatment of mild to moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Ramipril · Essential hypertension.

*본 연구는 1991년도 한독약품의 연구비보조로 이루어 졌음.

서 론

1977년 Ondetti에 의하여 succinyl-L-proline이 합성되고 이를 바탕으로 경구용 angiotensin converting enzyme inhibitor(이하 ACEI로 약함)인 captopril(SQ14225)이 등장하였다¹⁾. 그후 enalapril, alacepril, lisinopril 등이 속속 개발되었으며 이들은 승압계작동물질의 감퇴와 강압계작동물질의 증강을 일으켜 말초저항을 감소시키고 이뇨작용을 나타냄과 동시에 심부담을 경감시키는 등 종래의강압제와는 전혀 다른 기전의 강압제로 임상응용이 증대되고 있다.

저자들도 captopril의 강압효과를 검토하였고²⁾, ambulatory blood pressure monitoring에 의하여 enalapril의 강압효과를 평가한 바 있는데³⁾, 이번에 ramipril(HOE 498 ; 독일 쾰스트 제품, 한독약품 발매예정)의 강압효과와 안전성에 관한 검토를 할 기회를 가져 소기의 성적을 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바 이다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1991년 1월부터 5월까지 인제대학교 서울백병원 내과외래에서 진료한 본태성 고혈압환자중 30세

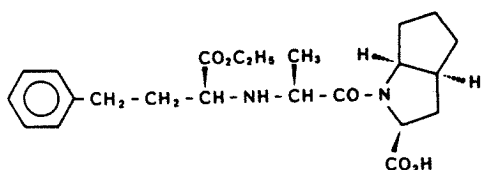


Fig. 1. Chemical structure of ramipril.

이상 75세미만의 경증내지 중등증의 미치료 또는 2주이상 복약을 중지한 환자를 대상으로 하였으며 중증, 속발성고혈압, 약물과민환자, 중등도이상의 신·간장애자, 임부 또는 가임환자 그밖에 담당 의사가 부적당 하다고 판정한 환자는 제외하였다.

2. 시험약제

시험약제는 한독약품으로 부터 제공받았으며 ramipril의 화학구조식은 Fig. 1과 같다. 캡셀당 2.5mg의 실약은 치료기에, 외관이 동일한 위약은 관찰기에 사용 하였다.

3. 방법 및 기간

Fig. 2의 투약계획에 의거하여 진행하였으며 2주간의 관찰기간에는 위약을 투여 하였으나 미치료군인 경우에는 최소한의 기본검사를 마친후 1주일내에 실약투여 를 개시하였다. 처음 ramipril 2.5mg 1캡셀을 오전 8시 전후에 식사와 관계 없이 복약토록 하였으며 투약직전, 투약 3주, 6주 및 8주에 내원하여 와위 및 좌위에서 혈압과 맥박을 측정하고 부작용유무를 문진하였으며 강압효과가 불충분 할 때, 즉 혈압이 투약전치보다 20/10 mmHg 이상 하강하지 않았거나 확장기압이 90 mmHg 이하로 떨어지지 않았을 때 또는 평균동맥압이 13mmHg 미만 떨어졌을 때에는 5mg로 증량한 후에 시험종료시까지 관찰하였으며 다른 강압제는 병용하지 않았다.

4. 관찰항목

1) 혈압·맥박 : 외래수진시마다 동일측정자에 의하여 같은 혈압계로 최소 5분 이상 안정후 와위 및 좌위에서 혈압과 맥박을 우상박에서 측정하였으며 가급적 같은 시간대에 측정하였다.

2) 수반증상 : 매 수진시 자각증상의 유무, 변동 및 부작용의 유무, 정도, 관련성 등을 문진기록하

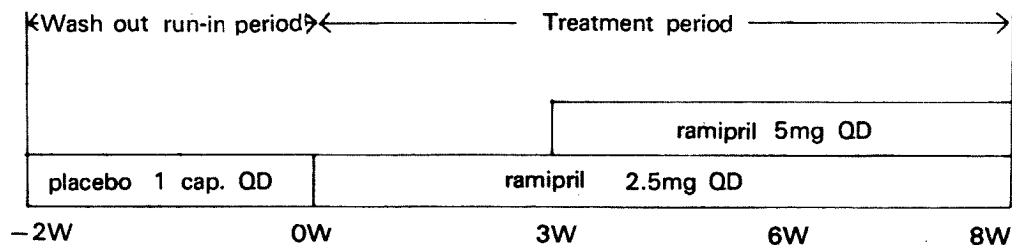


Fig. 2. Dosing schedule for ramipril.

였고 체중도 기록하였다.

3) 임상검사 : 관찰기간 및 시험종료기에 일반 혈액검사 (혈색소, 혈구용적, 적혈구수, 백혈구수, 혈소판수 등), 혈액화학검사 (GOT, GPT, γ -GT, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, 혈당, 크레아티닌, 뇨산, 알카리포스파타제, Na, K, Ca 등) 및 뇨검사 (단백, 당, 잠혈)등의 항목을 검사하였다. 그밖에 흉부 X선, 심전도, 안저검사 등도 시행하였다.

4) 합병증 및 유발증 : 시험기간중 합병증, 유발증이 발생하였을 경우에는 발생시기, 내용, 정도, 조치, 경과 및 시험약제와의 관련성을 기록 하였으며 일시적 복약중단후 복귀시에는 담당의사의 판단에 따라 계속여부를 결정하였다.

5) 부작용 : 자각증상, 임상검사 소견의 이상, 변동 등이 시험약제와 상관이 없는 것으로 판정된 것 이외의 경우를 부작용으로 간주하고 내용, 발생일시, 정도, 처치 및 경과 등을 기록하였다.

5. 평가방법

1) 강압효과 : 투약전 (관찰기 및 투약직전 혈압의 평균)과 치료종료시 혈압 (투약 6주말 혈압) 과를 비교하여 Table 1 (Ref. 3의 개변)의 기준에 의하여 평가하였고 수축기압과 확장기압에 의한 분류가 일치하지 않은 경우에는 평균동맥압에 의하여 판정하였다.

강압율은 전체에 대한 하강 (excellent) 및 하강경향 (good)에의 비율이며 혈압정상화율은 최종혈압이 150/90mmHg미만인 경우로 하였다.

2) 안전도 : 부작용 (자각증상, 임상검사치의 변동) 및 합병증, 유발증의 유무, 정도 등을 고려하여 문제없음, 경도 (투약계속), 중등도 (감약), 중증 (투약금지)의 4단계로 판정하였다.

3) 유용도 : 강압효과와 안전도 등을 종합하여 매우 유용, 유용, 약간 유용 및 무용의 4단계로 구분하여 판정하였다.

4) 기 침 : 부작용중 특히 마른기침에 관하여는 전혀없음 (-), 관련미상 (\pm), 일시경쾌 (+), 중등도 (++) 투약중지원함), 중증 (+++ 투약중지)으로 판정하였다.

5) 탈락과 중지 : 탈락 (환자의 자의에 의한 중단) 및 중지 (의사가 중단시킴)의 경우에는 그 시기, 이유, 사후조치, 경과 등을 기록하였으며 6주

Table 1. Criteria for hypotensive effect(mmHg)

	Excellent	Good	Poor	Bad
SBP	-20 \geq	-19~-10	\pm 9	10 \leq
DBP	-10 \geq	-9~-5	\pm 4	5 \leq
MBP	-13 \geq	-12~-7	\pm 6	7 \leq

modified from Ref. 3

Table 2. Patients profile

No. of patient	enlisted	42
	dropped before 3W	6
	excluded by severity	3
	evaluated at 8W	33
Sex	Male	18
	Female	15
Age, mean		54
Severity	Mild	19
	Moderate	14

이상 복약했으나 8주미만에 중단시에는 평가판정에 산입하였다.

관찰 성적

1. 관찰대상 (Table 2)

투약을 개시한 총 42명의 환자중 3주미만에 탈락 (이유미상)한 6명과 중증(확장 기압 115mmHg 이상)으로 판정된 3명을 제외한 33명이 6주내지 8주간의 복약을 완료하여 분석의 대상이 되었다.

성별로는 남자 18명, 여자 15명이었으며 나이는 34~73세로 평균 54세였다. 중증도 별로는 경중 19명, 중등중 14명이었다.

2. 투약용량

총 33명중 8주말까지 2.5mg으로 잘 조절된 3례외에는 모두 3주후에 5mg으로 증량 하였으며 5명은 8주후에도 계속하여 잘 조절되고 있으나 3명은 다른 강압제를 추가 하면서 2.5mg로 감량하였고 기타 환자들은 시험약제의 공급이 되지 않아 다른 강압제 로 변경하였다.

3. 혈압의 경시적 변화

혈압은 투약전 와위 평균 159/103mmHg, 좌위 158/103mmHg 였으며 3주말에 와위 에서는 하강 경향이였으나 좌위에는 변동이 없었다. 3례를 제외한 30례에서 5mg 로 증량하였더니 6주말에 와위 148/97mmHg, 좌위 145/97mmHg로 양체위 평균

Table 3. Sequential change of BP with ramipril 2.5
– 5mg QD in 33 hypertensive patients
(mmHg)

	0W	3W	6W	8W
Supine				
SBP	159	148	148	144
decrease		- 11	- 11	- 15
DBP	103	98	97	95
decrease		- 5	- 6	- 8
Sitting				
SBP	158	151	145	144
decrease		- 7	- 13	- 14
DBP	103	100	97	96
decrease		- 3	- 6	- 7
Rate of BP normali- zation (DBP<90mmHg)		18 %	39 %	42 %

12/6mmHg의 강압을 보였으며 8주말까지는 평균 14/7mmHg의 하강을 유지하였다.

확장기혈압이 90mmHg 이하로 정상화되는 정상화율은 3주에 18%, 6주에 39%, 8주에 42%였다. 그러나 강압효과를 하강경향 이상의 강압으로 할 때의 강압률은 6주말에 70%였다. (Table 3, Fig. 3)

Table 4. Side reactions with 5mg ramipril

Symptoms	case	%
Cough, dry	9	(27 %)
mild : transient	4	
moderate : wanted to discontinue	3	5 (15 %)
severe : discontinued	2	
Asthenia	3	
GI trouble	2	
Dizziness	1	
Edema	1	
Eye infection	1	
Serum GPT elevation, transient	1	

4. 부작용 및 임상검사

Table 4에 부작용의 종류와 빈도를 표시하였다. 특히 경도 이상의 마른기침은 9명으로 27%나 되었으나 관련여부를 확인할 수 없을 뿐만 아니라 일과성이었고 중등도이상의 기침으로 시험종료후 약의 변경을 희망하거나 중지시킨 예는 5건으로 15%였다.

71세 남자에서 GPT가 40→43→40 unit로 보고되었으나 통풍으로 allopurinol을 복용하다가 증량한 바 있었던 탓으로 생각되며, 투약 4개월전에

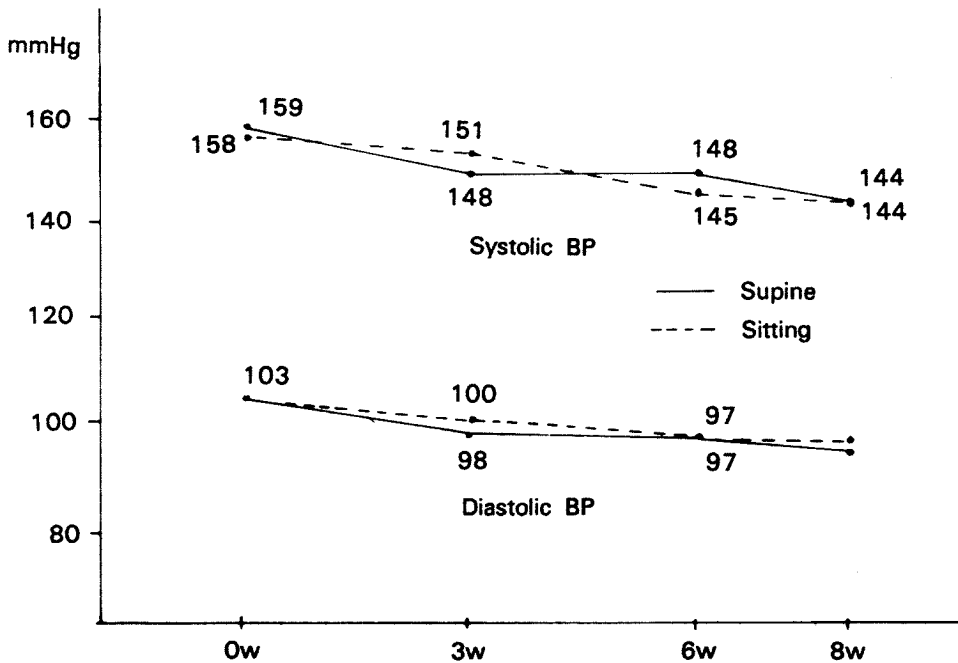


Fig. 3. Sequential changes of BP in 33 patients with hypertension on 2.5~5mg of ramipril once daily.

GOT가 64이었던 56세 남자는 투약 8주말에 GOT 14로 정상치를 보였다.

48세 남자에서 투약 6주에 GPT가 58이었으나 중지한지 2주후에 16으로 정상화 되었다.

고 안

안지오텐신 변환효소(angiotensin converting enzyme)는 아연을 함유하는 금속효소로 carboxy-dipeptidase에 속하며 혈중, 폐, 신장, 혈관벽 등에 존재하여 angiotensin I을 angiotensin II로 바꾸고 kininase II와 같이 bradykinin을 분해한다. ACEI는 EDTA, BAL 등의 중금속 chelate, teprolide 등과 같은 비경구제, captopril이나 alacepril등과 같이 SH기를 가지고 있거나 enalapril, lisinopril 등과 같이 SH가 없는 경구용제제 그리고 converstatin 등의 내인성 ACE억제물질로 분류할 수 있다⁴⁾.

ACEI의 강압작용기전으로 ACEI는 혈중뿐만 아니라 조직, 기관내에서도 ACE 활성을 억제하여 angiotensin II의 생성을 감소시켜 angiotensin II에 의한 직접적 혈관수축작용을 해제하여 말초혈관 저항이 감소됨으로 혈압이 하강하며 이때 심박수는 변화하지 않는다. angiotensin II의 감소는 부신피질에서 aldosterone 분비를 감소시켜 신장에서의 Na^+ 재흡수를 억제하여 Na^+ 및 체액량을 감소시켜 강압된다. 또한 angiotensin II의 감소는 교감신경말초에서의 NE 방출을 감소시킴으로 혈관수축해제, 심박수증가억제 등을 통하여 강압작용에 관여한다.

한편 ACE(=kininase II)의 억제는 강압물질인 bradykinin의 작용을 증강시킨다. angiotensin II 감소, aldosterone 감소, bradykinin 증강, PGI_2 및 PGE_2 증강은 모두신장에 작용하여 신장에서의 Na^+ 및 체액의 배설을 촉진하여 혈압을 내린다.

ACEI의 강압효과는 투여초기에 혈장 renin 활성(PRA)이 높은 증례나 체액량이 감소되어 있는 환자일수록 강하게 나타나나 장기투여예에서는 투여전 PRA치와는 무관하게 대다수의 고혈압환자에서 양호한 강압효과를 나타내며 정상인의 혈압은 거의 변화시키지 않는다⁵⁾. 따라서 조직 ACE 활성의 억제가 혈압강하에 관여하고 있다고 한다⁶⁾.

Ramipril의 약물동태를 보면 5mg의 1회 경구 투여로 Tmax(최고혈중농도 도달시간)는 1~2시간, 강압효과의 지속시간은 24시간이다. 반감기는 13~17시간이며 steady state혈중농도는 제 4일이라고 한다⁴⁾. Ramipril 10mg/kg/day는 perindopril이나 enalapril에 비하여 4주간 투여로 폐, 심장, 신장, 부신, 대동맥 등에서 50% 이상의 ACE활성을 억제하여 조직 angiotensin II의 감소로 투약 후에도 장기간 강압효과를 유지하고 기타 심혈관계에도 이득을 준다고 추정되고있다⁷⁾.

Eichstaedt는 32명의 고혈압환자에게 3개월간 ramipril을 투여하여 혈압의 정상화뿐만 아니라 좌심실비대의 퇴축을 심초음파검사와 MRI로 증명하였으며⁸⁾, ramipril은물리화학적, 효소역동학적 성질이 다른 ACEI와는 상이하여 여러 표적조직에 잘 침투하고 (enalapril 보다 23배 lipophilic) 혈장과 조직의 ACE와 강력하게 결합 (enalapril 보다 7배, captopril 보다 47배)하여 강력하고도 지속적으로 작용함으로 2.5mg의 저용량으로도 24시간 확실한 강압효과를 보여준다고 한다⁹⁾.

Ramipril의 강압효과의 경우, Bauer은 331명의 환자에게 평균 5mg (1.25~20mg)로 시작, 52주간 장기투여하여 82%의 환자에서 확장기압이 95 mmHg 이하로 하강하였다고 했으며¹⁰⁾ Witte는 129명의 환자에게 1일 1회 10mg를 단독투여하여 6주에 평균 20/15mmHg, 12주에 평균 23/20 mmHg의 혈압강하성적을 얻었는데 좌위에서도 각각 20/15, 22/19mmHg로 거의 같은 값을 얻었다. 와위 및 좌위 모두 확장기압이 90mmHg 이하로 떨어진 정상화율은 3주에 49%, 6주에 65% 그리고 12주에는 77%에 이르렀다¹¹⁾.

저자들의 성적은 6주말에 와위 11/6mmHg, 좌위 13/6mmHg 하강에 정상화율 39%로 절반수준이나 용량이 5mg인 점을 감안하면 비슷한 성적이 아닌가 생각된다.

Ramipril의 부작용으로는 Bauer¹⁰⁾은 6.7%에서 dizziness, asthenia, 상복부통, 두통을 Witte¹¹⁾는 처음 6주에 7%에서 asthenia, dizziness, 두통, 오심, 소양증 등을 보고 하였으나 저자들이 가장 많이 경험한 15%의 기침에 대하여는 언급조차 없다. ACEI와 기침에 관하여는 1985년 captopril에 의한 Sesoko의 보고가¹²⁾ 효시이며 그 빈도는 0.7~1.4

%라고 하였으나 최근의 보고들에 의하면¹³⁾, enalapril은 10.5%로 109명의 여자에서 14.6%, 100명의 남자에서 6%였다고 하며 그 발생기전도 bronchial hyperreactivity¹⁴⁾, bradykinin¹⁵⁾, prostaglandin¹⁶⁾ 등 학설이 많다. Goldszer는 captopril 11.5%, enalapril 24.7%, cilazapril 13.3%라고 높은 빈도로보고한 바 있다¹⁷⁾.

이번 연구에서 ramipril의 강압효과는 70% 정도였으며 용량을 5mg 이상 (7.5mg~10mg)으로 증가시키면 강압효과가 더욱 증가될 것으로 생각되기 때문에 기회가 있으면 7.5mg 내지 10mg 용량으로 다시 관찰하고자 하며 부작용으로서의 마른기침에 대하여는 발증위험을 가진 환자를 미리 선별할 수 있는 임상적 예견지표를 찾고자 노력하고 있다.

결 론

1991년 1월부터 5월까지 인제대학교 서울백병원 내과에서 진료한 본태성고혈압환자 33명을 대상으로 새로운 안지오텐신 변환효소억제제인 ramipril을 1일 1회 2.5mg 또는 5mg을 경구투여하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 대상환자는 남자 18명, 여자 15명, 계 33명으로 평균나이 54세였으며 경증 19명 중등증 14명이었다.

2) 강압효과는 투약전 평균 158/103mmHg에서 6주말 145/97mmHg로 평균 13/6mmHg 하강하여 강압률 70%, 정상화를 39%였다.

3) 부작용으로 유의할 것은 중등도 이상의 마른기침이 15%에서 관찰되었으나 투약중지로 소실되었다.

4) 안전도는 79%, 종합유용도는 73%였다.

이상의 결과로 보아 ramipril 1일 1회 5mg은 경증 및 중등증고혈압에 안전하고도유효한 강압제라고 생각되며 효과를 증대시키기 위하여는 용량의 증가 또는 다른 강압제의 병용이 필요하리라고 생각된다.

References

1) Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW : *Design of specific inhibitors of angiotensin converting en-*

zyme : New class of orally active antihypertensive agents. Science 196 441-444, 1977

- 2) 신원창 · 김기환 · 최석구 · 유원상 : 본태성고혈압에 대한 captopril (Capoten®)의 강압효과. 순환기 18 145-151, 1988
- 3) 유원상 · 고원섭 · 김기환 · 이건주 · 최석구 : 활동성고혈압에 의한 강압제의 효과 판정-Renitec® 1일 1회 용법의 평가. 인제의학 10 133-138, 1989
- 4) 塩之入洋 · 金子好宏 : アンジオテンシンII 生成阻害薬. 日本臨床 44 (春季増刊号) 481-489, 1986
- 5) Ogihara T : *Hormonal responses to long term CEI in hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther 30 : 328, 1981*
- 6) Yasuda G, Shionoiri H, et al : *Presynaptic angiotensin II receptors and captopril induced adrenergic transmission failure probably not via CE inhibition in guinea pig pulmonary arteries. J Hypert (in press)*
- 7) Unger T, Ganten D, Lang RE : *Tissue CE and cardiovascular action of converting enzyme inhibitor. J Cardiovasc Pharm 8 (Suppl 10) S 75-81, 1986*
- 8) Eichstaedt H, Danne O, Langer M, Schmutzler H : *Regression of LVH under Ramipril treatment investigated by nuclear MRI. J Cardiovasc Pharm 13 (Suppl 3) S 75-80, 1989*
- 9) Bender N, Rangoonwara B, Rosenthal J, Vasmont D : *Physicochemical and enzyme binding kinetic properties of a new ACEI ramipril and their clinical implication. Clin Physiol Biochem 8 (Suppl 1) 44-52, 1990*
- 10) Bauer B, Lorene H, Zahlten R : *An open multicenter study to assess the long term efficacy, tolerance and safety of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor Ramipril in patient with mild to moderate essential hypertension. J Cardiovasc Pharm 13 (Suppl 3) S 70-74, 1989*
- 11) Witte PU, Walter U : *Comparative double blind study of ramipril and captopril in mild to moderate essential hypertension. Amer J Cardiol 59 : 115D-119D, 1987*
- 12) Sesoko S, Kanek Y : *Cough associated with the use of captopril. Arch Intern Med 145 : 1524, 1985*
- 13) Gibson GR : *Enalapril induced cough. Arch Intern Med 149 : 2701-2703, 1989*
- 14) Kaufman S, Casanova JE, Riendle P, Schlueter DP : *Bronchial hyperreactivity and cough due to ACEI. Chest 95 : 544-548, 1989*

- 15) Morice AH, Lowry R : *Angiotensin converting enzyme and cough reflex. Lancet II : 1116-1118, 1987*
- 16) Coulter DM, Edwards IR : *Cough associated with captopril and enalapril. Brit Med J 294 : 1521-1523, 1987*
- 17) Goldszer RC, Lilly LS, Solomon HS : *Prevalence of cough during ACE inhibitor therapy. Amer J Med 85 : 887, 1988*