

Lisinopril(Privilil®)의 강압효과에 관한 임상적 연구

한양대학교 의과대학 내과학교실

강경원 · 최진원 · 김지훈 · 김정현 · 임현길 · 이방현 · 이정균

= Abstract =

A Clinical Study on the Hypotensive Effect of Lisinopril

Kyoung Won Kahng, M.D., Jin Won Choi, M.D., Ji Hoon Kim, M.D.,
Jeong Hyun Kim, M.D., Heon Kil Im, M.D.,
Bang Hun Lee, M.D., Chung Kyun Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University

Background : The hypotensive effect of the lisinopril, a long acting angiotensin converting enzyme inhibitor, was studied.

Method : 10mg of lisinopril was administered in 30 hypertensive Korean adults during twelve weeks after a week observation for washout with stepwise increments of the dose according to the patients blood pressure in every two weeks.

Results : The supine blood pressures were decreased from $173.3 \pm 27.9/105.7 \pm 19.4$ mmHg to 131.8 ± 23.1 mmHg/ 81.4 ± 18.7 mmHg at the end of twelve weeks during therapy ($p < 0.05$).

The standing blood pressures were also decreased considerably and to the same lower levels.

Hematologic examination and blood chemistry revealed no discernible abnormal findings before and after the treatment.

During the period of the study a few probably drug-related symptom such as dry cough and dry mouth developed but not troublesome enough to stop administering.

Conclusion : Lisinopril 10mg once daily regimen is well tolerated and effective in the treatment of hypertensive patients.

KEY WORDS : Lisinopril · Hypertension.

서 론

최근 10여년 사이에 renin-angiotensin-aldosterone system이 고혈압과 울혈성 심부전의 병태생리에 중요한 역할을 한다는 것이 알려져 있으며 angiotensin I이 angiotensin II로 전환하는 것을 억제하는 것이 고혈압이나 울혈성 심부전등의 치료에 도움이 된다¹⁾. Privilil®(Lisinopril)은 전환효소

(ACE)억제제인 enalapril의 활성체인 enalaprilat의 lysine 유도체로서 privinil에 관한 안전성, 혈압하강효과, 심부전에서의 효과등에 관한 많은 연구보고가 있다²⁻⁶⁾.

저자들은 privinil의 혈압하강 효과와 지질에 미치는 영향 및 부작용을 알아보기 위하여 본태성 고혈압 환자를 대상으로 privinil을 단독투여하여 그 효과를 관찰하였다.

Table 1. Age and sex distribution

Age(yrs)	Female	Male
30-39	6	5
40-49	4	2
50-59	3	3
60-69	2	2
70-79	1	2
Total	16	14

관찰 대상 및 방법

환자는 30대부터 70대까지는 본태성 고혈압 환자 33명을 대상으로 하였으며 추적관찰이 가능했던 30명 중 남자는 14명, 여자는 16명이었다(Table 1). 임상적으로 심부전이 있거나 신부전, 악성 고혈압, 최근 3개월 내의 심근경색이나 1개월 이내의 뇌혈관 장애가 있는 환자, 임신, 수유중인 여자들은 제외하였다.

대상 환자들은 고혈압으로 진단후 이학적 검사와 심전도, 심초음파, 흉부 X-선, 혈액 일반 검사, 전해질 검사, 표준노단백 및 기타의 뇨검사를 시행하고, 혈청에서의 ALT, AST, 지질 검사를 시행하였으며 lisinopril을 10mg을 아침에 한번 복용하게 하고 매 2주마다 혈압을 측정하여 약용량을 결정하였고, 매 2주마다 혈액 일반검사, 혈액화학적 검사(ALT, AST, 전해질, 지방질검사)를 시행하여 비교 하였다.

혈압은 앙와위 자세에서 5분간 쉬게한 다음, 수은주 혈압계를 이용하여 상완에서 Kortokoff법으로 측정하였으며 확장기 혈압은 phase V로 정하였다.

혈압강하 효과의 판정은 확장기 혈압(DBP)을 평가기준으로 하여 저효(확장기 혈압이 90mmHg 이거나 이하), 유효(확장기 혈압이 기저치에서 10 mmHg이상 감소) 및 무효(확장기 혈압이 기저치에서 감소량이 10mmHg이하 이거나 불변일 때)의

3단계로 구분하였다.

전체 과정을 통해서 부작용의 발생유무를 면밀히 관찰하고, 그 정도와 약물과의 관계를 평가하여 기록하였다.

33명 환자중 12주간 약물투여를 할 수 있었던 30예를 대상으로 하여 혈압강하 정도와 일반검사, 혈액화학적 검사를 비교 검토하여 평가하였으며, 3명은 추적관찰이 되지 않았고 평가에서 제외하였다.

결 과

12주간의 시험기간 동안 lisinopril에 의한 혈압강하 효과는 Table 2 및 Fig. 1에서 보는 바와 같다.

1) 수축기 혈압은 투여전 173.3 ± 27.9 mmHg에서 2주후 136.7 ± 16.8 mmHg, 4주후에 133.2 ± 23.7 mmHg, 8주후에 132.1 ± 19.9 mmHg, 12주후에 131.8 ± 23.1 mmHg로 감소 하였다($p < 0.05$).

2) 확장기 혈압은 투여전 105.7 ± 19.4 mmHg에서 2주후 85.7 ± 18.0 mmHg, 4주후에 80.0 ± 18.9 mmHg, 8주후에 82.1 ± 16.7 mmHg, 12주후 81.4 ± 18.7 mmHg 이었다($p < 0.05$).

3) 평균 혈압은 투여전 128.2mmHg에서 2주에 102.7 ± 15.8 mmHg, 4주후 96.7 ± 19.3 mmHg, 8주후 98.4 ± 14.1 mmHg, 12주후 98.1 ± 16.1 mmHg로 나타났다($p < 0.05$).

4) 확장기 혈압을 기준으로 판정기준에 따라 혈압강하 효과를 평가하면 저효 25명(85.3%), 유효 3명(10%)으로 유효이상이 전체의 93.3%를 차지한 것으로 나타났다.

부작용으로는 구갈이 2예, 두통 1예, 마른기침 2예, 현기증 1예등이 있었으나, 정도가 가벼워서 약제 투여를 중단해야 할 경우는 없었다.

혈액 일반검사와 혈액 화학적 검사상, 약제 투여후 혈액학적, 혈청학적 소견에는 중성 지방 이

Table 2. Changes of blood pressure and heart rate with lisinopril

	0	2wks	4wks	8wks	12wks
Systole(mmHg)	173.3 ± 27.9	$136.7 \pm 16.8^*$	$133.2 \pm 23.7^*$	$132.1 \pm 19.9^*$	$131.8 \pm 23.1^*$
Diastole(mmHg)	105.7 ± 19.4	$85.7 \pm 18.9^*$	$80.0 \pm 18.9^*$	$82.1 \pm 16.7^*$	$81.4 \pm 18.7^*$
Mean(mmHg)	128.2 ± 20.3	$102.7 \pm 15.8^*$	$96.7 \pm 14.1^*$	$98.4 \pm 14.1^*$	$98.1 \pm 16.1^*$
Heart rate(beats/min)	76.5 ± 17.0	79.2 ± 19.5	78.3 ± 21.4	80.1 ± 21.4	79.5 ± 19

* $p < 0.05$ between pre-and post-treatment period

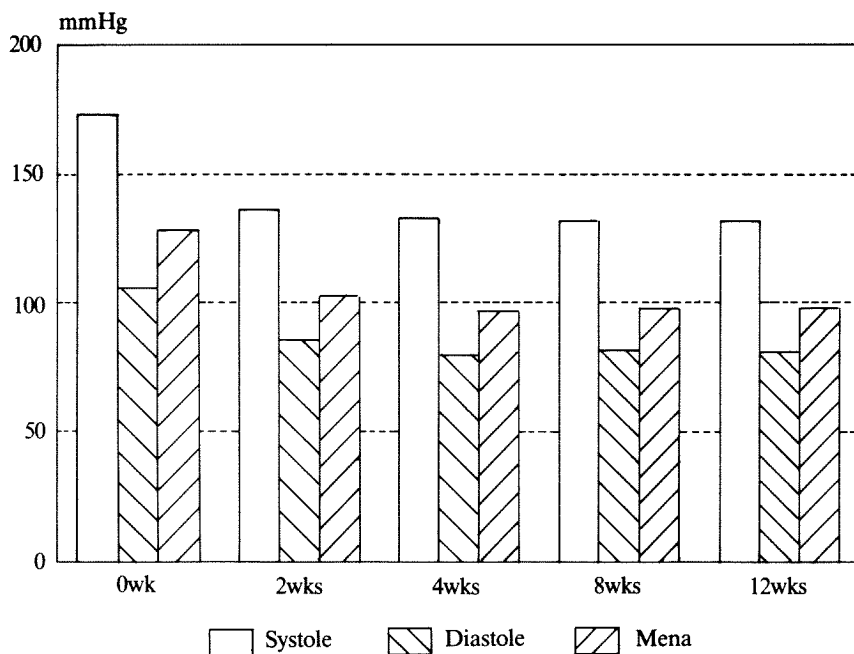


Fig. 1. Changes of blood pressure with lisinopril.

Table 3. Changes of CBC, liver function test and electrolytes with lisinopril

	0	2wks	4wks	8wks	12wks
WBC(/mm ³)	7270± 3592	6963± 2886	7232± 3118	7118± 3222	7179± 2776
Hb(g/dl)	13.1 ± 3.03	13.0 ± 2.46	13.2 ± 15.8	13.1 ± 2.62	13.1 ± 2.80
Platelet(×1000/mm ³)	368.0 ± 210.3	362.1 ± 191.1	408.2 ± 137.5	371.2 ± 168.3	3971.1 ± 1892
ALT(units)	26.3 ± 19.0	25.2 ± 18.6	27.8 ± 20.1	26.0 ± 20.1	2.45± 20.8
AST(units)	27.8 ± 21.4	27.8 ± 26.3	27.8 ± 20.1	26.0 ± 20.1	2.45 ± 20.8
Sodium(mEq/l)	139.9 ± 10.0	140.4 ± 8.0	138.5 ± 8.9	141.3 ± 7.8	141.5 ± 2.0
Potassium(mEq/l)	4.17± 4.12	4.12± 0.94	4.36± 0.93	4.18± 0.92	4.28± 0.82

P : NS

Table 4. Changes of serum lipid with lisinopril

	0	2wks	4wks	8wks	12wks
Cholesterol(mg/dl)	234.4 ± 56.2	226.5 ± 71.3	226.9 ± 62.2	215.4 ± 72.3	231.0± 75.0
Triglyceride(mg/dl)	217.7 ± 282.0	177.2 ± 129.3*	171.4 ± 152.4*	166.8 ± 125.1*	163.2± 101.6*
HDL-cholesterol(mg/dl)	43.23± 22.9	46.23± 26.5	42.61± 27.5	47.57± 28.1	45.0± 28.6

외에는, 의미있는 변동이 없었다(Table 3, 4).

고 찰

Renin-angiotensin-aldosterone system은 혈압, 전해질, 체액량의 조절등에 관여하는데 ACE 억제제는 angiotensin I이 angiotensin II로 전환되는 것을 억제한다.

Teprotide가 가장 강력한 작용을 나타내나, 경구투여가 불가능하고, captopril, enalapril, lisinopril (prinivil®)등이 경구투여가 가능한 약제로 개발되었다.

Lisinopril은 captopril과는 달리 구조상 sulfhydryl기가 없는 ACE 억제제로 위장관에서 활성화상태로 흡수가 되어 흡수된 부분중 20~30% 만인 작용을 나타낸다. 경구투여 후 6시간에 혈중 농도는

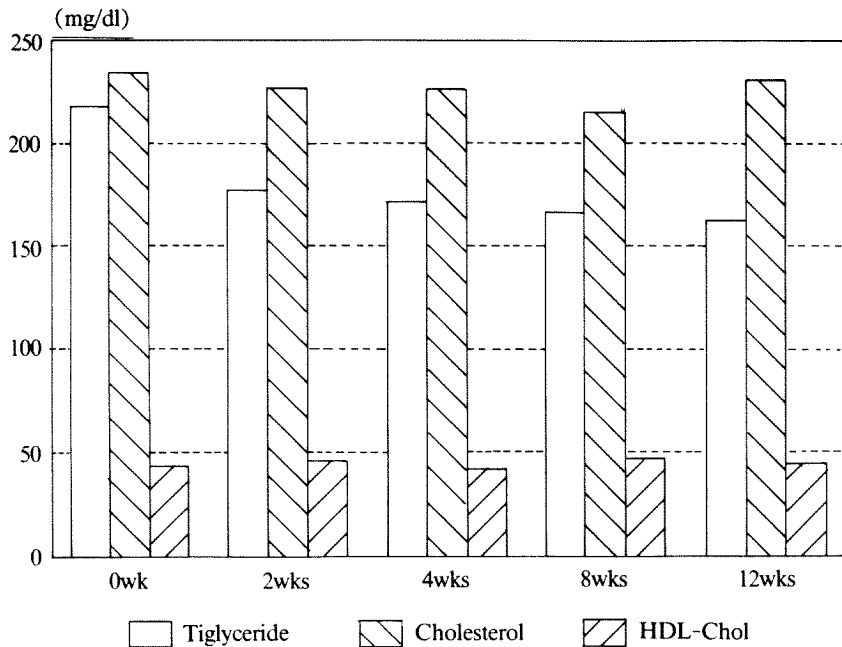


Fig. 2. Changes of serum lipid with lisinopril.

최고가 되며 활성화된 상태로 흡수되므로 간에서의 대사과정을 필요로 하지 않으며 captopril과는 달리 음식물이 약물의 흡수에 영향을 미치지 않으며^{8,11)}, 신장을 통해서만 배출이 가능하므로 고령이나, 신장기능의 저하등에 따라 약용량의 조절이 필요하다⁹⁾. Dickstein등¹⁰⁾에 따르면 lisinopril은 ACE를 최소한 36시간정도 억제하기 때문에 1일 1회 복용하는 방법을 권장하였다.

Lisinopril의 작용 기전은 다른 ACE 억제제와 기본적으로는 유사하다. 즉, angiotensin에 의한 정맥과 동맥의 수축을 억제하여 총혈관저항을 감소시키고, 심장의 전부하를 감소시킨다. 혈중 renin치가 높은 환자군에서 ACE 억제제의 효과가 더 크게 나타나는데, Bussien¹²⁾등은 lisinopril에 반응하지 않는 4명의 고혈압 3명에서 혈중 renin치가 낮게 나타났다고 보고하였다.

Diuretics를 사용시 혈중 renin의 농도가 올라가게 되는데, Jawahar등¹³⁾은 고혈압 환자에서 lisinopril을 단독 투여한 군과, hydrochlorothiazide를 같이 투여한 군에서 혈압강하효과는 같다고 하였으나, Mahenda등¹⁴⁾은 hydrochlorothiazide를 같이 투여한 군이 더 효과적이라고 하였다. 인종간에 ACE 억제제에 대한 혈압강하의 효과는 차이가 있다고

보고되고 있으며¹⁵⁻¹⁷⁾ Seedat등¹⁸⁾은 흑인에서 lisinopril의 효과가 크지 않으나 thiazide 이뇨제를 같이 사용하면 인종간의 차이는 같아진다고 보고하였다.

Rotmensch등⁴⁾의 보고에 의하면 2주간 1일 1회 lisinopril투여 연구에서 확장기 혈압은 처음 106 ± 8 mmHg에서 95 ± 10 mmHg로 감소하였다고 하였다. Garavaglia등¹⁹⁾은 처음 lisinopril 5mg 투여후 평균 혈압이 118mmHg에서 104mmHg로 감소하였고 10~12주간의 계속적인 lisinopril 투여시 말초저항의 감소와 혈압강하와의 연관성이 상관계수 0.93으로 높다고 발표했다. 또한 cardiac index가 3.06L/min/M²에서 2.68L/min/M²로 감소하였고, 신장혈류량은 861ml/min에서 1053ml/min로 증가하였으며, 좌심실 질량(left ventricular mass index)은 124g/M²에서 109g/M²로 감소하고 좌심실의 기능은 변하지 않았다고 보고하였다.

Bussien등은 1일 1회 10mg의 lisinopril을 3주간 동안 투여하면서 조사한 결과, 처음 약 복용시작 5시간후에 혈압은 평균 $158/94 \pm 12/6$ mmHg에서 $132/83 \pm 10/7$ mmHg로 감소하였고 3주후 혈압은 $163/103 \pm 7/5$ mmHg에서 $150/94 \pm 10/6$ mmHg로 감소하였다고 보고하였다. 하지만 6명중 3명에서 약 투여전 혈중 renin치가 낮았으며, 이경우는 lisinop-

ril에 의한 혈압강하효과는 없었다고 보고하였다. 본 연구에서는 조사기간중 수축기혈압은 30명중 27명에서 30mmHg이상 감소하였다고 평균 수축기혈압은 173.3mmHg에서 131.8mmHg로 감소하였다($p<0.05$). 확장기 혈압은 30명중 25명에서 20mmHg이상 감소하였으며 평균확장기 혈압은 105.7mmHg에서 81.4mmHg로 감소하였다($p<0.05$). 이와 같은 혈압강하 효과는 이전의 lisinopril 연구결과와 같은 경향을 나타내었다.

본 연구에서 lisinopril투여후 혈압하강에 따른 맥박수의 유의있는 변화는 없었는데, 시작전 평균 76.5 \pm 17/min에서 12주에 79.5 \pm 19/min으로 반사성 빈맥은 나타나지 않았으며 이는 ACE 억제제의 특징중의 하나이다^{20,21}). 이는 angiotensin II가 noradrenergic neurotransmission의 활성화와 중추성 미주신경억제를 유발시키는데 이 작용이 ACE 억제제에 의해서 억제되어 반사성 빈맥이 나타나지 않는다고 한다²⁾.

Captopril은 ACE 억제제로 sulfhydryl기를 가지고 있어서 피부발진, 구미의 감소, 단백뇨, 백혈구 감소증등이 나타나는데²²⁾, Rush등²³⁾이 lisinopril사용중 나타나는 부작용에 대하여 조사하였는 바, 고혈압환자에서는 두통(6.2%), 현기증(5.6%), 기침(3.4%), 설사(3.1%)의 순서였고, 울혈성 심부전환자에서는 현기증(9.6%), 설사(6.1%), 저혈압(4.8%)의 순서였다고 보고하였다.

본 연구에서는 30명 환자에서 구갈이 2례, 기침이 2례, 두통이 1례등의 부작용이 있었으나 임상적으로 투약을 중단할 정도로 심한 부작용은 발견하지 못하였다.

혈액 일반 검사와 혈액화학적 검사상 lisinopril투여전과 투여후에 의의가 있는 변화는 중성 지방 이외에는 없었으며, 중성지방의 변화도 lisinopril의 의한 것이라기 보다는 식사와 관계가 있는 것으로 생각 된다.

결론적으로 저자들은 본태성 고혈압환자들에게 lisinopril을 투여하여, 전해질과 지방질에 영향을 미치지 않으면서, 현저한 혈압강하 효과를 관찰할 수 있었다.

요 약

연구배경 : 장기간 지속성 전환효소(ACE) 억제제인 lisinopril의 혈압강하효과와 지질에 미치는 영향 및 부작용을 알아보기로 하였다.

방 법 : 본태성 고혈압 환자 30명에게 12주간 lisinopril 10mg을 매일 아침에 1번 및 복용하게 하고 혈압 강하정도와 부작용 일일검사, 혈액화학적 검사를 비교검토하여 평가하였다.

결 과 : 혈압은 173.3 \pm 27.9mmHg/105.7 \pm 19.4mmHg에서 약물투여 12주째에는 131.8 \pm 23.1mmHg/81.4 \pm 18.7mmHg로 감소하였다($p<0.05$).

혈액화학적 검사상 치료전후에 유의있는 이상소견은 없었다.

기침, 구갈등의 부작용이 일부에서 있었으나 투약을 중단할 정도로 심한 부작용을 발견하지 못하였다.

결 론 : 본태성 고혈압 환자들에게 lisinopril을 투여하여, 효과적인 혈압강하 효과를 관찰 하였다.

References

- 1) Vlasses PH : *Captopril clinical pharmacology and benefit-to-risk ratio in hypertension and congestive heart failure. Pharmacotherapy* 2 : 1-17, 1982
- 2) Rotmensch HH : *Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. Am J Cardiol* 53 : 116-119, 1984
- 3) Millar J : *Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition : The cardiovascular endocrine and autonomic effects of MK-421 and MK-521. Br J Pharmacol* 14 : 347-355, 1982
- 4) Brunner D : *Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK-421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol* 11 : 461-467, 1981
- 5) Lewis GR : *Comparison of lisinopril versus placebo for congestive heart failure. Am J Cardiol* 63 : 12D-16D, 1989

- 6) Uretsky BF : *Lisinopril for severe congestive heart failure*. *Am J Cardiol* 63 : 8D-11D
- 7) Cushman DW : *Inhibitors of angiotensin converting enzyme Progress in Medical Chemistry* 17 : 42-104, 1980
- 8) Ulm EH : *Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521) : Disposition in man*. *Br J Pharmacol* 14 : 357-362, 1982
- 9) Guatam PC : *Pharmacokinetics of lisinopril(MK521) in healthy young and elderly subjects and in elderly patients with cardiac failure*. *J Pharm Pharmacol* 39 : 929-931, 1987
- 10) Diskstein K : *Hemodynamic, hormonal and pharmacokinetic aspects of treatment with lisinopril in congestive heart failure*. *J Cardiovasc Pharmacol* 9(Suppl) : S 73-S81, 1987
- 11) Mojaverian P : *Effect of food on the bioavailability of lisinopril, a nonsulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors*. *J Pharm Sci* 75 : 395-397, 1986
- 12) Bussien JP : *Once-daily lisinopril in hypertensive patients : effect on blood pressure and the renin-angiotensin system*. *Current Ther Research* 37 : 342-351, 1985
- 13) Jawahar M : *Lisinopril versus lisinopril plus hydrochlorothiazide in essential hypertension*. *Am J Cardiol* 61 : 803-806, 1988
- 14) Kochar MS : *A 52-week comparison of lisinopril, hydrochlorothiazide, and their combination in hypertension*. *J Clin Pharmacol* 27 : 373-377, 1987
- 15) Moser M : *Response to captopril and hydrochlorothiazide in black patients with hypertension*. *Clin Pharmacol* 32 : 307-312, 1982
- 16) Goodman C : *Comparison of the antihypertensive effect of enalapril and propranolol in black south africans*. *S Afr Med* 27 : 1672-1676, 1985
- 17) Chrysant SG : *Antihypertensive and metabolic effects of a new converting enzyme inhibitor, enalapril*. *Clin Pharmacol Ther* 33 : 741-746, 1983
- 18) Seedat YK : *Evaluation of the antihypertensive effects of lisinopril compared to atenolol in black, mixed, and indian patients with mild-to-moderate essential hypertension*. *Current Ther Research* 41 : 852-864, 1987
- 19) Garavaglia GE : *Immediate and short-term cardiovascular effects of a new converting enzyme inhibitor (lisinopril) in essential hypertension*. *Am J Cardiol* 62 : 912-916, 1988
- 20) Cody RJ : *Haemodynamics of orally-active converting enzyme inhibitor(SQ14, 225) in hypertensive patients*. *Clin Sci Mol Med* 55 : 453-459, 1979
- 21) Fagard R : *Haemodynamic response to acute and chronic angiotensin converting enzyme inhibition(captopril)*. In *angiotensin converting enzyme inhibitors : Mechanism of action and clinical implication* 255-262
- 22) Rotmesch HH : *Resolution of captopril-induced rash after substitution of enalapril*. *Pharmacotherapy* 3 : 131-133, 1983
- 23) Rush JE : *The safety and tolerability of lisinopril in clinical trial*. *J Cardiovasc Pharmacol* 9(Suppl) : S99-S107, 1987