

본태성 고혈압 환자에서 Fosinopril의 강압효과 및 안전성에 관한 연구

경희대학교 의과대학 내과학교실

배종화 · 강홍선 · 조정휘 · 김권삼 · 김명식 · 송정상

= Abstract =

Hypotensive Efficacy and Safety of Fosinopril in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension

Jong-Hoa Bae, M.D., Heung Sun Kang, M.D., Chung Whee Choue, M.D.,
Kwon Sam Kim, M.D., Myung Shick Kim, M.D., Jung Sang Song, M.D.

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kyunghee
University School of Medicine, Seoul, Korea*

Background : The efficacy of oral angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitors in the treatment of hypertension has been well documented. Fosinopril is a member of a new class of phosphorous containing ACE inhibitor and is cleared almost equally by both renal and hepatic routes.

Methods : To evaluate the effects of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor, in patients with mild to moderate essential hypertension, we administered fosinopril 10~40 mg/day once daily to 32 patients(14 males, 18 females ; range of age, 40~71 years old) with dose titration every 2 weeks.

Results : The baseline blood pressure after 4 weeks wash-out period was $156.3 \pm 22.3/104.8 \pm 5.93$ mmHg. After fosinopril therapy, the blood pressure declined to $150.0 \pm 27.8/96.4 \pm 12.2$ mmHg with 10mg/day, $144.4 \pm 20.0/95.21 \pm 9.95$ mmHg with 20mg/day, $139.6 \pm 18.3/85.1 \pm 9.71$ mmHg with 30mg/day. During the period of maintenance after dose titration of fosinopril every 2 weeks for 8 weeks, the blood pressure were $130.1 \pm 14.2/85.93 \pm 8.06$ mmHg. The systolic and diastolic blood pressure were declined statitically significant($p < 0.05$). But the heart rate was not changed throughout the period of treatment.

The efficacy of fosinopril thrapy disclosed 26 patients(81.3%) with normalized diastolic blood pressure and 4 patients(11.8%) with more than 10mmHg decline of diastolic blood pressure.

Therefore, the efficacy of fosinopril in these particular patients was 93.1% and two patients(6.9%) showed a failure of fosinopril therapy. The adverse reactions due to fosinopril were reported in 3 patients(9.4%) with dry cough, 1 patient(3.1%) with palpitation and 1 patient(3.1%) with dizziness, but there were no patients who discontinued fosinopril due to adverse reactions.

Conclusion : These results suggested that antihypertensive therapy with fosinopril was effective and well tolerated in patients with mild to moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Hypertension · Fosinopril.

서 론

고혈압의 치료는 혈압을 정상으로 유지하여 고혈압의 합병증을 예방하고 수명을 연장하여 정상적인 생활로 일생을 보낼 수 있도록 하는데 목적이 있다. 고혈압은 본래 특이한 임상증상이 없기 때문에 스스로 혈압을 측정해 보기 전에는 알 수 없고 고혈압이 지속되어 합병증이 발생한 후에야 알게 되는 경우가 많아 인명의 손실이 크고 후유증으로 인한 고통이 매우 심하다. 그러나 다행히 여러가지 강압제로 혈압을 치료하여 정상 혈압을 유지하면 이러한 합병증의 발생을 예방할 수 있어 고무적이긴하나¹⁻³⁾ 대부분의 고혈압 환자들은 강압제를 일생동안 계속 복용해야만 하기 때문에 여러가지 사정으로 중단하는 예가 많다. 특히 강압 효과는 우수하더라도 부작용이 많으면 계속 복용하기가 어려우며⁴⁻⁶⁾ 따라서 최근에는 강압제의 선택에 있어서 부작용이 중요하게 고려되고 있고 새로운 강압제가 많이 개발되어 선택의 폭이 많이 넓어졌다. 따라서 고혈압 환자를 치료할 때 혈압을 정상으로 유지하는 것이 무엇보다도 중요하지만 강압제로 인한 부작용으로 또 다른 질병이 발생하지 않도록 세심한 주의가 필요하고 고혈압 환자가 강압제를 복용하고 있더라도 일상 생활에는 특별한 지장이 없는 생활의 질적인 면도 충분히 고려하여야 하겠다.

이러한 관점에서 생각할 때 ACE(Angiotensin converting enzyme) 억제제는 지금까지 알려진 바에 의하면 가장 부작용이 적고 강압효과도 우수할 뿐만 아니라 복용하기도 편리하다고 인정되고 있으며⁷⁻⁹⁾ 특히 최근에 개발된 Fosinopril은 작용시간이 길고 체내에 축적되지 않는 장점이 있어 주목되고 있으며¹⁰⁻¹⁹⁾ 저자들도 본태성 고혈압 환자를 대상으로 강압효과와 안전성에 대한 연구를 한바 있어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

대상 및 방법

연구대상은 본태성 고혈압으로 진단된 40~75세의 성인 남녀 34명을 대상으로 하였으며 좌위 확장기혈압 95~110mmHg 사이에 있는 환자를 선택하였는데 남자 15명 여자 19명이었고 연령은 40~71세로 평균 52.6세 였다(제 1표). 대상환자들의 혈압은 경증 고혈압 18명, 중등도 고혈압 16명이었는데 2명은 도중에 추적관찰이 불가능하였기 때문에 제외하고 나머지 32명을 대상으로 분석하였다.

연구대상을 선정할 때 제외한 기준으로는 3개월 이내에 급성 심근경색증을 앓았거나 6개월 이내에 뇌혈관 질환을 앓은자, 폐쇄성 신혈관질환자, 교원질성 혈관질환의 기왕력자, 세포독성 또는 면역억제제를 투여 받은자, 간장 질환자, 혈청 creatinine>1.5mg/dl, 단백뇨>500mg/day, 백혈구 감소증(WBC<3,500) 기왕력자, 수유부 또는 임신부 및 임신 가능 연령의 여성, ACE 억제제에 과민반응이 있는자 등이었다. 또한 임상시험 기간 중에는 혈관 수축제 또는 혈관 확장제의 사용은 중지하였고 사용하고 있던 다른 강압제의 사용도 중단하였다.

연구방법은 강압제를 사용하지 않았거나 치료중인 환자는 4주간 투약을 중단한 후 좌위 확장기혈압이 95~110mmHg인 고혈압 환자를 선정하여 1일 10mg 1회 복용하고 2주 간격으로 10mg씩 용량조절을 하여 최고 1일 40mg까지 증량하였다. 최대 용량에도 혈압이 정상으로 되지 않았을 때 이노제(hydrochlorothiazide)를 1일 15mg 첨가 하였다. 용량조절 중에 좌위 확장기혈압이 90mmHg 또는 그 이하일 때는 용량유지기로 8주간 동일 용량으로 계속 관찰하였다. 혈압측정은 통상적인 방법으로 투약 후 24시간에 하는 것을 원칙으로 하였으며 매 방문시 마다 새로운 신체증상 및 부작용 발생과 약물 복용상태를 점검하였다. Fosinop-

ril 투여 전과 임상시험 완료시에 혈액검사(total protein, albumin, total cholesterol, creatinine, BUN, uric acid, bilirubin, alkaline phosphatase, LDH, SGOT, glucose, Ca, P, K, Na, Cl, Hb, Ht, WBC with differential count, platelet)와 소변검사(albumin, sugar, microscopic examination)를 실시하여 이상 유무를 확인하였다. 약물 투여중에 좌우 확장기 혈압이 115mmHg 이상으로 상승하거나 부작용이 심할 때는 투약을 중단하였다.

강압 효과의 판정은 좌위 확장기혈압이 90mmHg 또는 그 이하일 때 저효, 확장기혈압이 10mmHg 이상 하강되었을 때 유효로 하였으며 확장기 혈압이 변동이 없거나 상승하였을 때를 실패로 하였다. 혈압과 맥박은 투약 전후를 비교하기 위하여 student t-test를 실시하여 통계학적으로 분석하였다.

결 과

대상환자는 32명(남자 14명, 여자 18명)이었으며

Table 1. Age and sex distribution

Age(years)	Male	Female	Total
40-49	5	4	9
50-59	8	10	18
60-69	1	3	4
70-79		1	1
Total	14	18	32

Mean age : 52.6±7.5 years

Range of age : 40~71 years old

Table 2. Effects on blood pressure and heart rate after Fosinopril therapy

Dosage & No. of patients	Baseline	Fosinopril therapy			
		2nd WK	4th WK	6th WK	6th-16th WK
		10mg	20mg	30mg	Maintenance
	30	30/30	19/30	10/30	30
SBP(mmHg)	156.30	150.00*	144.40 *	139.60*	130.10*
SD(mmHg)	22.30	27.80	20.20	18.30	14.20
SBP(mmHg)	104.80	96.40**	95.21**	85.10**	85.93**
SD(mmHg)	5.93	12.20	9.95	9.71	8.06
HR	66.07	66.47	65.58	64.80	66.93
SD	8.59	8.61	8.21	10.90	8.89

SBP ; Systolic blood pressure DBP ; Diastolic blood pressure

HR ; Heart rate per minute SD ; Standard deviation

WK ; Week

*p<0.05, **p<0.01 vs baseline

#One patient who treated with fosinopril 40mg/day was included in the patient group of 30mg/day due to statistical difficulty.

연령은 40대 9명, 50대 18명, 60대 4명, 70대 1명이었다(표 1). 대상환자 중 2명은 용량조절기 중에 확장기혈압이 115mmHg 이상으로 상승하여 실패로 인정하고 임상시험을 완료한 30명을 대상으로 혈압과 맥박의 평균치를 구하였다(표 2). 수축기 혈압은 투약 전 156.30mmHg에서 10mg으로 150.0mmHg, 20mg으로 144.4mmHg, 30mg으로 139.6mmHg였고 용량유지기에는 130.1mmHg으로 유의한 강하를 보였다(p<0.05). 확장기혈압은 투약 전 104.8mmHg에서 10mg으로 96.4mmHg, 20mg으로 95.21mmHg, 30mg으로 85.1mmHg 였고 용량유지기에는 85.93mmHg으로 역시 유의한 강하를 보였다(p<0.01). 맥박은 투약 전후 차이가 없었다. Fosinopril투여 후 용량유지기에 사용한 양은 30명중 10mg이 11명(36.7%), 20mg이 9명(30%), 30mg이 9명(30%), 40mg이 1명(3.3%)이었다.

강압효과의 평가 결과는 32명중 저효 26명(81.3%)으로 정상 혈압이 되었고 유효는 4명(11.8%)으로 전체적인 유효률은 93.1%였다. 대상 환자중 2명(6.9%)은 용량조절기 중에 확장기혈압이 115mmHg 이상으로 상승하여 투약을 중단하였다. 확장기혈압이 90mmHg 이하로 하강하지 않은 4명중 1명은 이노제를 투여한 후 확장기혈압이 90mmHg 이하로 하강하였다.

약물투여 기간 중에 부작용의 발생을 보면 기침 3례(9.4%), 심계항진 1례(3.1%), 현기증 1례(3.1%)가 있었으나 투약을 중단할 정도로 심하지는 않았으며 심계항진과 현기증은 곧 없어 졌으나

Table 3. Efficacy of Fosinopril therapy

	Male	Female	Total(%)
DBP<90mmHg	11	15	26(81.3)
Reduction of DBP>10mmHg	2	2	4(11.8)
Reduction of DBP<10mmHg	0	0	0
Discontinuation of therapy (Elevation of DBP)	1	1	2(6.9)
Total number of patients	14	18	32

DBP ; Diastolic blood pressure

기침은 계속되는 것 같았고 그 외에 특이한 부작용은 발견되지 않았다. 임상시험 전후에 실시한 각종 임상병리검사에서도 이상 소견을 발견할 수 없었다.

고 찰

ACE 억제제는 1970년대에 Captopril²⁰⁾이 개발된 이래 새로운 기전에 의한 혈압강화제로 주목 받고 있으며 특히 1988년 미국 보건원에서 발표한 고혈압의 치료지침²¹⁾에 제 1단계 강압제로 포함되어된 후 임상에서 사용이 급속히 증가하고 있다. 최근에는 ACE 억제제 중에서도 장시간 지속적으로 작용하면서 각기 특성이 조금씩 다른 여러가지 ACE 억제제들이 등장하고 있어 흥미를 끌고 있다.⁷⁻⁹⁾ 최근 혈압강화제의 선택 경향을 살펴보면 경증 또는 중등도 고혈압 환자에서는 강압효과는 비슷하면서 부작용이 적은 약물을 단독으로 사용하려고 하며 부득이 병용요법이 필요한 경우에도 서로 부작용을 감소시켜줄 수 있는 약제를 선택하여 환자의 부담을 감소시키려고 하고 있다. 고혈압의 치료는 대개 일생동안 계속해야만 되므로 강압효과는 물론 부작용도 그만큼 중요하다는 인식이 보편화되고 있는 것이다.

현재 흔히 사용되고 있는 ACE 억제제는 대부분 신장으로 배설되기 때문에 신기능이 저하되어 있을 때 체내에 약물이 축적되고 신기능에 좋지 못한 영향을 준다고 알려져 있고⁷⁻⁹⁾, 또한 고혈압 환자의 신기능은 임상적으로 나타나지는 않더라도 이미 저하되어 있는 경우가 많기 때문에^{12,13)} 주의를 환기시키고 있는 형편이다. Fosinopril은 ACE 억제제 중에서도 가장 최근에 개발된 약으로 그동안 약리작용 및 강압 효과에 관한 연구가 많이 발표

되었다.¹⁰⁻¹⁹⁾ 다른 ACE 억제제와의 차이점으로는 Fosinopril이 신장 뿐만 아니라 간장으로도 배설되는 dual, balanced, compensatory mechanism을 가지고 있어 신기능이 저하되어 있을 때는 간장으로 많이 배설되고, 간기능이 저하되어 있을 때는 신장으로 많이 배설되기 때문에 체내에 축적되지 않아 용량 조절이 필요 없다¹⁰⁻¹³⁾. 그리고 Fosinopril은 연령이나 종족에 관계없이 같은 용량을 투여할 수 있어 안심하고 사용할 수 있다.

저자들의 임상시험 결과에서 보면 혈압강화 효과가 수축기와 확장기 공히 통계학적으로 의미있는 하강을 보였고 이것은 Andersen 등¹⁶⁾, Oren 등¹⁷⁾, Pool 등¹⁸⁾의 보고와 동일한 결과로 생각된다. 이들은 Fosinopril의 강압효과가 서서히 나타나고 동일한 용량에서도 투약후 4주에서 보다 8주에서 확장기혈압이 더 많이 하강한다고 하였는데 이러한 현상은 저자들의 연구에서도 볼 수 있었다. 저자들의 연구에서는 치료 후 확장기혈압이 90mmHg 또는 그 이하로 하강한 예가 26명(81.3%), 10 mmHg이상 하강한 예가 4명(11.8%)으로 총 유효율이 93.1% 였는데 이는 다른 보고에 비해 더 좋은 결과였으며 특히 저자들의 연구에서는 Fosinopril의 사용량이 적었기 때문에 저용량으로도 치료가 가능할 것으로 보인다. 맥박수는 투약 전후 차이가 없었으며 이는 다른 보고에서도 같은 결과를 보였다. 신기능이 저하된 고혈압 환자를 대상으로 연구한 보고들^{12,13)}에서도 좋은 결과를 보였다고 하는데 저자들의 연구에서는 신기능이 저하된 환자를 제외하였기 때문에 알 수 없었으나 앞으로 매우 중요한 문제로 생각되어 계속 연구해야만 될 것으로 사료된다.

Fosinopril투여 후 나타나는 부작용의 발생은 타 보고에서는 두통이 가장 많이 발생하였고 다음으로

현기증과 심계항진이 나타났는데 현기증과 심계항진은 곧 사라졌으나 기침은 계속되는 양상을 보였다. 그러나 Fosinopril투여를 중단한 예는 없었다. 대상환자 수가 더 많으면 확실히 알 수 있겠지만 지금까지 나타난 결과를 보면 ACE 억제제에 의해서 발생하는 기침이 동양인에 더 많다고 알려져 있는데 이에 대한 연구가 있어야 할 것으로 생각된다. 그 외에 Fosinopril투여 전후에 실시한 각종 임상병리학적 검사에서는 이상 소견을 발견할 수 없었다.

요 약

배 경 :

혈압치료를 있어서 ACE 억제제는 우수한 강압제로 잘알려져있다.

Fosinopril은 최근 새로 개발된 인을 함유한 ACE 억제제로서 이는 간과 신장으로 동등하게 배설되는 것으로 알려져있다.

방 법 :

ACE 억제제인 Fosinopril의 강압효과를 알아보기 위하여 좌위 확장기혈압이 95~110mmHg인 총 34명(남자 15명, 여자 19명; 연령 40~71세)을 대상으로 Fosinopril을 1일 10mg 1회 복용하고 2주간격으로 10mg씩 용량을 증량하고 최고 1일 40mg까지 증량하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

결 과 :

1) 대상환자 총 34명중 2명은 추적이 불가능하여 제외하였고 2명은 좌위 확장기 혈압이 대상 선정 기준 보다 상승하여 분석대상에는 포함하였으나 임상시험을 완료하지는 못하였다.

2) 임상시험을 완료한 30명의 관찰기 4주가 지난 후 좌위 혈압은 수축기 156.3 ± 22.3 mmHg, 확장기 104.80 ± 5.93 mmHg 였고 맥박 수는 분당 66.07 ± 8.59 회 였다.

3) 좌위 수축기혈압은 용량조절기 동안 2주에 150.0 ± 27.8 , 4주에 144.4 ± 20.2 , 6주에 139.6 ± 18.3 mmHg 였고 용량유지기 8주 동안에는 130.1 ± 14.2 mmHg로 각각 유의한 감소를 보였다.

4) 좌위 확장기혈압은 용량조절기 동안 2주에 96.4 ± 12.2 , 4주에 95.21 ± 9.95 , 6주에 85.1 ± 9.71

mmHg였고 용량유지기 8주 동안에는 85.93 ± 8.06 mmHg로 각각 유의한 감소를 보였다.

5) 혈압 측정시 마다 기록한 맥박 수는 임상시험 기간 동안 유의한 차이가 없었다.

6) 임상시험 완료시 사용된 Fosinopril의 용량은 1일 10mg 사용한 예가 11명(36.7%), 20mg 사용한 예가 9명(30%), 30mg 사용한 예가 9명(30.0%), 40mg 사용한 예가 1명(3.3%) 이었다.

7) Fosinopril의 강압 효과는 26명(81.3%)에서 좌위 확장기혈압이 90mmHg 또는 그 이하로 정상화 되었으며 4명(11.8%)에서는 10mmHg 이상 혈압이 강하 되어 유효율이 93.1%였다. 2명(6.9%)에서는 혈압이 오히려 상승하여 투약을 중단하였다.

8) 임상시험중 나타난 부작용으로는 기침이 3명(9.4%), 심계항진 1명(3.1%), 현기증 1명(3.1%) 등으로 발생하였으나 약물 투여를 중단한 예는 없었다.

9) Fosinopril투여 전후에 실시한 각종 임상병리학적 검사에서는 특별한 이상이 없었다.

결 론 :

이상의 결과로 보아 Fosinopril은 경증 및 중등도 고혈압 환자의 치료에 안심하고 사용할 수 있는 우수한 강압제로 사료된다.

주) 본 연구에서는 한국 브리스톨 마이어스 스쿼브사에서 생산한 Fosinopril sodium tab. 을 사용하였다.

References

- 1) Lew EA : *High blood pressure, other risk factors and longevity ; the insurance viewpoint.* JAMA 55 : 281, 1973
- 2) An epidemiological approach to describing risk associated with blood pressure levels ; Final report of the Working Group on Risk and High Blood Pressure. NHLBI, NIH. *Hypertension* 7 : 641, 1985
- 3) Oliver MF : *Risk of correcting the risk of coronary disease and stroke with drug.* N Engl J Med 306 : 297, 1982
- 4) Hollifield JW, Slaton PE : *Thiazide diuretics, hypokalemia and arrhythmias.* Acta Med Scand 647 :

67, 1980

- 5) Flamenbaum W : *Metabolic consequences of antihypertensive therapy*. *Ann Intern Med* 98 : 875, 1983
- 6) Cutler R : *Effects of antihypertensive agents on lipid metabolism*. *Am J Cardiol* 51 : 628, 1983
- 7) Mackness GB : *The future of angiotensin converting enzyme inhibitors*. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 : S30, 1985
- 8) Ondetti MA : *Structural relationships of angiotensin converting enzyme inhibitors to pharmacologic activity*. *Circulation*(Suppl I) : 174, 1988
- 9) Salvetti A : *Newer angiotensin converting enzyme inhibitors. A look at the future*. *Drugs* 40 : 800, 1990
- 10) DeForrest JM, Waldron TL, Harvey C, Scalese B, Rubin B, Powell JR, Petrillo EW, Cushman DW : *Fosinopril, a phosphinic acid inhibitor of angiotensin converting enzyme : In vitro and preclinical in vivo pharmacology*. *J Cardiovasc Pharmacol* 14 : 730, 1989
- 11) Duchin KL, Waclawski AP, Tu JI, Manning J, Frantz M, Willard DA : *Pharmacokinetics, safety, and pharmacologic effects of fosinopril sodium, an angiotensin converting enzyme inhibitor in healthy subjects*. *J Cardiovasc Pharmacol* 31 : 58, 1991
- 12) Sica DA, Cutler RE, Parmer RJ, Ford NF : *Comparison of the steady-state pharmacokinetics of fosinopril, lisinopril and enalapril in patients with chronic renal insufficiency*. *Clin Pharmacokinet* 20 : 420, 1991
- 13) Hui KK, Duchin KL, Kripalan KJ, Chan D, Kramer PK, Yanagawa N : *Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function*. *Clin Pharmacol* 49 : 457, 1991
- 14) Paulson OB, Waldemer G, Andersen AR, Barry DI, Pedersen EV, Schmidt JF, Vorstrup S : *Role of angiotensin in autoregulation of cerebral blood flow*. *Circulation* 77(Suppl I) : 155, 1988
- 15) Waldemar G, Ibsen H, Strandgaard S, Andersen AR, Rasmussen S, Paulson OB : *The effect of fosinopril sodium on cerebral blood flow in moderate essential hypertension*. *AJH* 3 : 464, 1990
- 16) Andersen RJ, Duchin KL, Gore RD, Herman TS, Michaels RS, Nichola PS, Nolen TM, Wolfson P, Wombolt DG, Zusman R : *Once-daily fosinopril in the treatment of hypertension*. *Hypertension* 17 : 636, 1991
- 17) Oren S, Messerli FH, Grossman E, Garavaglia GE, Frohlich ED : *Immediate and short-term cardiovascular effects of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor, in patients with essential hypertension*. *J Am Coll Cardiol* 17 : 1183, 1991
- 18) Pool JL : *Antihypertensive effect of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor : Findings of Fosinopril Study Group II*. *Clin Therap* 12 : 520, 1990
- 19) Sullivan PA, Dineen M, Cervenka J, O'Connor DT : *Effects of fosinopril, a once-daily angiotensin converting enzyme inhibitor, on resting and exercise-induced changes of blood pressure, hormonal variables, and plasma potassium in essential hypertension*. *AJH* 1 : 280S, 1988
- 20) Ferguson RK, Brunner HR, Turini GA, Gavras H, McKingstry DN : *A specific orally active inhibitor of angiotensin converting enzyme in man*. *Lancet* 1 : 775, 1977
- 21) The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 148 : 1023, 1988