

본태성 고혈압환자에서 Ramipril 항고혈압제의 강압효과에 대한 연구

경희대학교 의과대학 내과학교실

송정상 · 김양수 · 정혜전 · 강홍선 · 조정휘 · 김권삼 · 김명식 · 배종화

= Abstract =

Antihypertensive Effect of Ramipril in Patients with Essential Hypertension

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

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

Background : Angiotensin converting enzyme(ACE) inhibition as a means of controlling blood pressure began in the 1970s. This increasing knowledge of ACE inhibitors has resulted in their being used with confidence in a antihypertensive therapy, combining high efficacy with very low levels of side effects.

Method : In this study, the antihypertensive effect of ramipril was assessed in 28 patients(9 males and 19 females with mean age of 52 years) with mild-to-moderate hypertension. After a placebo run-in phase, patients received ramipril as monotherapy in a dose 2.5 to 5 mg daily for 6 weeks.

Results :

1) At the end of 6 weeks, ramipril induced clinically significant reduction in supine(30.1mmHg in systole, 17.3mmHg in diastole) and sitting(33.4mmHg in systole, 18.5mmHg in diastole) blood pressure.

2) The heart rate was similar after 6 weeks.

3) The most frequent side effect was dry cough in 6 patients(5.6%) followed by dizziness.

Conclusion : This study indicate that ramipril is effective in the treatment of mild to moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Ramipril · Essential Hypertension · ACE inhibitor.

서 론

사망율을 나타내고 있는데 고혈압을 포함한 순환기 질환의 사망율이 수위를 차지하고 있다.

최근들어 우리나라는 선진국에 가까운 질병별

고혈압은 치료하지않고 방치할경우 뇌졸중, 심

부전 그리고 심부전등의 합병증을 일으켜 사망율을 증가시킨다. 그래서 순환계 사망율을 현저히 낮추는데 이같은 항고혈압치료가 가장 중요한 인자라고 한다.

그동안 많은 종류의 항고혈압제가 개발되어 고혈압 치료에 사용되고 있는데 심혈관계의 항상성을 유지시키는데 중요한 역할을 하는것으로 알려져있는 renin-angiotensin-aldosterone 계를 억제함으로써 혈압을 조절하는 치료방법이 임상적으로 그 중요성이 증가되어 왔다^{1,2)}.

Ramipril은 혈중이나 폐, 심장, 신장등의 조직에서 안지오텐신 변환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, 이하 ACEI 로 약함)로써 새로 개발된 항고혈압제이다.

그래서 본 저자들은 경증 및 중등도의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 ramipril의 항고혈압 효과에 대해 알아보기위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

1992년 1월부터 12월까지 경희대학교 부속병원 경희의료원 내과외래에서 진료한 경증 및 중등도의 본태성 고혈압 환자 34례로 연령은 30세에서 79세로 평균 나이는 52.5세였고 남자가 9례, 여자는 25례였다. 이들중 6례는 도중탈락하였다. 중증 및 속발성 고혈압, 약물과민환자, 중등도이상의 신장 및 간장 장애자, 임부, 가입환자 및 의사가 부적당하다고 인정된 환자는 대상환자에서 제외하였다.

2. 방 법

모든 대상환자는 1주간은 위약 투여하였고 ramipril 2.5mg을(화학구조식은 그림 1과 같다) 오전

8시 전후에 식사와 관계없이 1일 1회 투여하였다. 투약직전, 투약 3주후 그리고 6주후에 내원하여 최소 5분이상 안정후 좌위 및 좌위에서 각각 수축기 및 확장기 혈압과 맥박을 우상박에서 측정하였다.

외래 내원당시 부작용 유무를 문진하였으며 투약 3주후에도 확장기압이 90 mmHg 이하로 떨어지지 않은 강압효과가 불충분한 환자에게는 5mg으로 증량시켜서 3주간 투여하였다.

강압효과의 평가방법은 투약전과 치료종료시 좌위의 확장기 혈압과를 비교하여 강압율은 전체환자에 대한 확장기 혈압이 5mmHg이상 감소된 환자의 비율로 하였으며 혈압 정상율은 전체환자에 대한 최종 좌위의 확장기 혈압이 90mmHg이하인 환자의 비율로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 분포

투약을 개시한 총 34례의 환자중 3주미만에 탈락한 5례와 3주미만에서 심한 기침증세로 탈락한 1례를 제외한 28례만이 6주간에 복약을 완료하여 분석의 대상이 되었다. 28례의 본태성 고혈압 환자중 남자는 9례, 여자는 19례로 평균연령은 52.5세이며 38세부터 72세사이였다(표 1).

Table 1. Age and sex distribution

Age interval (years)	M	F	Total (%)
30-39	1	1	2(7.1)
40-49	3	4	7(25.0)
50-59	3	11	14(50.0)
60-69	2	1	3(10.7)
70-79	0	2	2(7.1)
Total (%)	9(28.6)	19(64.3)	28(100)

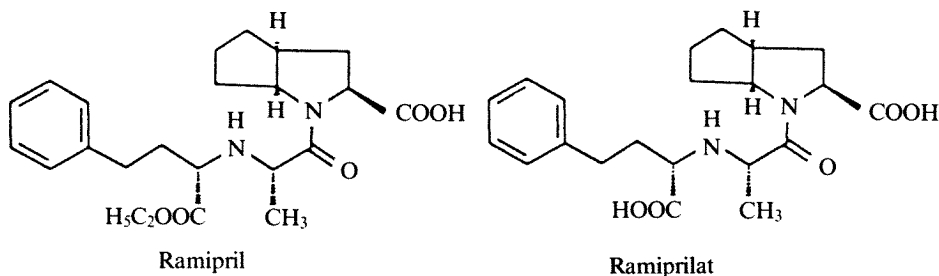


Fig. 1. Chemical structure of ramipril and ramiprilat.

대상환자들의 고혈압정도는 와위에서 경증 5례 (17.9%), 중등증 23례(82.1%)였다(표 2).

2. 혈압과 맥박에대한 효과(표 3)

일주간의 위약투여기간이 끝난후 대상 환자들의 와위에서 수축기 혈압이 $168.3 \pm 18.2\text{mmHg}$, 확장기 혈압이 $107.0 \pm 6.3\text{mmHg}$ 였으며, 3주후는 각각 $146.8 \pm 13.6\text{mmHg}$, $95.3 \pm 7.3 \text{ mmHg}$ 이었고, 6주후는 각각 $138.1 \pm 16.6\text{mmHg}$, $89.7 \pm 7.2\text{mmHg}$ 로 ramipril투여전에 비해 투여 3주와 6주후에 수축기와 확장기 혈압에 통계학적으로 의미있는 감소를 보였다 ($p < 0.001$). 그리고 좌위에서의 수축기 혈압과 확장기 혈압도 ramipril 투여전에 비해 투여 3주와 6주후에 의미있는 혈압 감소를 보였다($p < 0.001$).

그러나 맥박에 있어서는 와위, 좌위 모두에서 ramipril 투여전에 비해 투여 3주와 6주후에 의미있는 변화 소견을 보이지 않았다.

3. 혈압강하 정도(표 4)

Ramipril 투여로 인한 와위에서 투여 전에 비해 수축기와 확장기 혈압 평균 강하정도는 3주후는 $21.4 \pm 11.2\text{mmHg}$, $11.7 \pm 5.7\text{mmHg}$ 였고 6주후는 $30.1 \pm 15.9\text{mmHg}$, $17.3 \pm 7.4\text{mmHg}$ 였으며, 좌위에서는 3주후는 $24.9 \pm 12.9\text{mmHg}$, $12.9 \pm 7.9\text{mmHg}$ 이었고 6주후는 $33.4 \pm 14.4\text{mmHg}$, $18.5 \pm 7.8\text{mmHg}$ 였다.

와위에서 확장기 혈압이 90mmHg 이하로 정상화되는 정상화율은 3주후에 28.6%, 6주후에 64.3%였다. 그리고 와위에서 확장기 혈압이 5mmHg 이하로 하강할때의 강압율은 6주후에 96.4%이었다.

4. 투여용량

총 28례중 6주말까지 2.5mg 으로 잘 조절된 5례 외에는 23례에서는 3주후에 5mg 으로 증량하였으며 6주후에도 혈압이 잘조절되지 않은 5례의 환자에 서는 다른 강압제를 추가하면서 혈압을 조절하였다.

Table 2. Baseline severity of hypertension based on supine and sitting diastolic blood pressure

	Diastole	Supine	Sitting
Mild	90-94	0	0
	95-104	5	10
Moderate	105-114	23	18
Severe	more than 115	0	0
Total		28	28

Table 3. Summary of blood pressure(mmHg) and heart rate(per minute) data

Visit	No.of patients	Mean dose (mg/day)	Supine			Sitting		
			SBP	DBP	HR	SBP	DBP	HR
Baseline	34	—	168.3 ± 18.2	107.0 ± 6.3	70.9 ± 8.0	166.2 ± 17.9	106.6 ± 5.2	75.0 ± 7.7
3rd weeks	28	2.5	$146.8 \pm 13.6^*$	$95.3 \pm 7.3^*$	68.4 ± 8.8	$141.3 \pm 15.2^*$	$93.6 \pm 7.3^*$	72.7 ± 7.6
6th weeks	28	4.55	$138.1 \pm 16.6^{**}$	$89.7 \pm 7.2^{**}$	66.9 ± 7.0	$132.9 \pm 17.1^{**}$	$88.1 \pm 7.3^{**}$	70.7 ± 7.1

All values are expressed by Mean \pm S.D.

DBP : Diastolic blood pressure SBP : Systolic blood pressure HR : Heart rate

* : p-value < 0.001 compared with baseline ** : p-value < 0.001 compared with baseline

Table 4. Mean change of blood pressure(mmHg) from baseline

Visit	Supine		Sitting	
	SBP	DBP	SBP	DBP
Baseline	—	—	—	—
3rd weeks	21.4±11.2	11.7±5.7	24.9±12.9	12.9±7.9
6th weeks	30.1±15.9	17.3±7.4	33.4±14.4	18.5±7.8

All values are expressed by Mean±S.D.

DBP : Diastolic blood pressure

SBP : Systolic blood pressure

5. 부작용

1명은 심한 기침으로 투약을 중단하였고 경미한 일시적인 마른 기침이 5례에서 발생하였고, 현훈이 2례에서 발생하였다.

고 안

Ramipril은 enalapril처럼 SH기를 갖지 않는 ACEI계의 고혈압 치료제로서 Unger등³⁾에 의해 처음 임상에 도입되었다. Ramipril은 또한 enalapril처럼 전구약(prodrug)으로 경구로 투여되어 흡수된후 간에서 급속히 가수분해됨으로서 활성화 상태의 ramiprilat로 형성하는데^{4,5)} 이 ramiprilat는 혈중 angiotensin II와 aldosterone치를 낮추며, bradykinin의 효과를 조장한다고 알려져있다. 또한 ramipril 및 ramiprilat는 지용성이 강하므로 조직 침투력이 강하여⁶⁾ 혈중 뿐만 아니라 폐, 심장, 신장, 부신, 대동맥, 뇌 등의 조직에서 안지오텐신 변환 효소(angiotensin converting enzyme, 이하 ACE로 약함)를 억제한다고 알려져 있다⁷⁾.

심혈관계의 항상성을 유지하는데 있어서 renin-angiotensin-aldosterone계의 역할이 중요한 역할을 한다는 것은 잘 알려진 사실이다⁵⁾.

즉, 신장의 사구체부근 장치(juxtaglomerular apparatus)에서 분비되는 renin은 간에서 생성된 당단백질인 angiotensin을 분해하여 angiotensin I을 형성하는 효소이며, angiotensin I은 혈관활성화에 미세한 영향을 미치며 모든 혈류가 있는 조직내에서, 특히 일차적인 위치는 폐, ACE를 분해하여 주로 동맥혈관벽에 작용하는 강력한 혈관수축제인 angiotensin II를 형성한다. 결국 angiotensin II의 증가는 전신적인 혈관저항성을 증가시키게 된다. 또한 이 angiotensin II는 부신으로부터 aldosterone

분비를 증가시키며, 신장에서 염분 및 수분의 저류를 조장하고 뇌하수체 호르몬의 분비를 증가시킨다고 알려져있다.

결국, ramipril의 활성화 산물인 ramiprilat는 직접 ACE를 방해하여 angiotensin II의 형성을 방해하며 ramipril의 약리생동학적효과를 나타낸다고 한다.

한편, ACE의 구조는 bradykinin을 분해시키는 효소인 kininase II와 동일하기때문에 ACEI에 의한 ACE의 억제는 kallikrein-kinin-prostaglandin계에도 효과를 나타내어 bradykinin이나 prostaglandin등의 활성화를 증가시킨다고 한다⁸⁻¹¹⁾. 그러나 이런 kinin과 prostaglandin에 대한 ramipril의 작용은 혈압강화에 중요한 역할은 하지 못한다고 알려져 있다¹²⁾.

Ramipril의 약물동태면에서는 최고 혈중농도에 도달되는 시간은 1~3시간이며¹³⁾, 이는 용량과 관계있고¹⁴⁾, 15일간 ramipril을 하루에 5~10mg 복용 후 효과적인 반감기는 13~17시간으로서 이는 ramiprilat와 ACE와의 결합이 연장되어 저용량에서도 약효가 지속된다는 것을 의미한다고 한다¹³⁾.

이러한 ramipril은 정상혈압을 갖는 사람에서 2.5~20mg의 단독투여로 혈압이나 맥박에 영향을 주지않으며¹⁵⁾, 또한 본태성 고혈압 환자에서 혈압의 circadian variation을 변화시키지 않는다고 알려져 있다¹⁶⁾. 그리고 고혈압 환자에서 5mg씩 3개월간 ramipril을 사용후 혈압을 정상화 시킨후 핵자기공명촬영과 심초음파도상에서 좌심실비대의 퇴행을 일으킨다고 하였다¹⁷⁾.

Ramipril의 강압효과의 경우 Witte등¹⁸⁾은 121명의 환자에서 1일 10mg을 단독투여 6주말에 좌위에서 수축기혈압이 20.1mmHg, 확장기혈압이 14.9 mmHg 감소하였다고 하였는데, 본 연구의 경우 수축기 혈압 30.1mmHg, 확장기 혈압이 17.3

mmHg 감소되어 본 논문에서 대상 환자수가 28례로 적었지만 투약된 용량이 2.5~5mg임을 감안할 때 저용량에서도 좋은 효과를 얻을 수 있었다. 또한 확장기 혈압이 90mmHg 이하로 강하된 정상화율이 3주후에 48.8%, 6주후에 64.5%였다고 하였는데 본 연구의 성적은 3주후에 28.6%, 6주후에 64.3%로 6주후의 정상화율에서 비슷한 결과를 보이고 있었고 유등¹⁹⁾의 39% 보다는 약간 좋은 성적을 얻었다.

또한 장기투여에 대한 연구에서 Bauer등²⁰⁾은 경증과 중등도 본태성 고혈압환자 331명을 대상으로 5~20mg을 사용하여 52주간 투여하여 81.5%에서 확장기 혈압이 95mmHg 이하로 하강하여 장기투여에서도 안정성 및 강압효과가 좋다고 하였다.

Ramipril의 부작용으로 현훈, 현기증, 두통이 3.4%, 3.2%, 3.2%로 가장 많으며 기침, 발진, 복부 불편감이 1% 미만으로 발생된다고 하고 있으나²¹⁾, 저자들이 가장 많이 경험한 부작용은 마른 기침의 발생이 6례로 21.4%에서 발생하였고 이중 1례는 투약을 중단하였다. 이런 기침의 발생에 대한 기전에 대해서는 아직 정확한 기전은 밝혀져있지는 않으나 bradykinin, tachykinin이나 prostaglandin 등이 기침반사의 민감성을 증가시킨다는 것으로 설명하고 있다²²⁾.

본 연구에서 ramipril은 2.5mg내지 5mg의 저용량에서도 경증 및 중등도 본태성 고혈압환자의 혈압강화에 유용한 것으로 사료되며 앞으로 많은 환자를 대상으로 장기 추적연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

ACE인 captopril의 합성 이후, 제 2세대 enalapril과 더불어 가장 최신의 ramipril이 합성되어 변환효소에 높은 친화성을 보임으로써 긴 작용시간을 갖고 있고 월등한 강압효과를 갖는다고 알려져 있다. 저자들은 ramipril의 강압효과에 대하여 알아보고자 하였다.

방 법 :

1992년 1월부터 12월까지 경희의료원 내과에서 진료한 본태성고혈압 환자 28례를 대상으로 ramip-

ril을 1일 1회 2.5mg 또는 5mg을 경구투여하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

결 과 :

1) 대상환자는 남자 9례, 여자 19례, 평균나이 52.5 ± 9.9 세였으며 고혈압 정도는 경증 5례, 중등도 23례였다.

2) 강압효과는 투약전 와위의 수축기 혈압과 확장기 혈압이 168.3 ± 18.2 , 107.0 ± 6.3 mmHg에서 6주후 138.1 ± 16.6 mmHg, 89.7 ± 7.2 mmHg로 하강하여 강압률 96.4%이었고, 정상화율은 64.3%였다.

3) 혈압 강하 정도는 와위에서 수축기 및 확장기 혈압이 6주후에 30.1 ± 15.9 mmHg, 17.3 ± 7.4 mmHg 감소하였고, 좌위에서 33.4 ± 14.4 mmHg, 18.5 ± 7.8 mmHg 감소하였다.

4) 부작용으로 중등도 이상의 마른 기침이 6례에서 발생되어 1례는 투약 중지하여 경과 탈락하였다. 이외에 2례에서 일시적인 현훈을 호소하였다.

결 론 :

이상의 결과로 ramipril투여로 인한 부작용은 경미하게 발생하였으며 투여 6주후에 강압효과는 96.4%로 경증 및 중등도의 본태성 고혈압 환자에서 1일 1회 2.5내지 5mg의 저용량으로 유용한 강압제로 사료된다.

References

- 1) Gauten D, Unger T, Lang RE : *Interferences with the renin-angiotensin system. Arzneimittel-Forschung* 34 : 1391-1398, 1984
- 2) Unger T, Ganten D, Lang GE, Schlorens BA : *Is tissue converting enzyme inhibition a determinant of the antihypertensive efficacy of converting enzyme inhibitors? Studies with the two different components. HOE 498 and MK 421, in spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol* 6 : 872-880, 1984
- 3) Unger T, Gauten D, Lang RE : *Effect of converting enzyme inhibitors on tissue converting enzyme and angiotensin II : therapeutic implications. Am J Cardiol* 59 : 18-22D, 1987
- 4) Eckert HG, Badian MJ, Gautz D, Kellner HM, Volz M : *Pharmacokinetics and biotransformation of 2-[N-[(s)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-(1S, 3S, 5S)-2-azylalicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (Hoe 498) in rat, dog and man. Arzneimittel-Fors-*

- chung 34 : 1435-1447, 1984
- 5) Becker RHA, Scholkens B : *Ramipril : review of pharmacology*. *Am J of Cardiol* 59 : 3D-11D, 1987
 - 6) Vasmant D, Beuder N : *The renin-angiotensin system and ramipril, a new converting enzyme inhibitor*. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 : 722-728, 1986
 - 7) Unger T, Gauten D, Lang RE, Scholkens BA : *Persistent tissue converting enzyme inhibition following chronic treatment with Hoe 498 and MK 421 in spontaneously hypertensive rats*. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 : 36-41, 1985
 - 8) Brogden RN, Todd PA, Sorkin EM : *Captopril an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure*. *Drugs* 36 : 540-600, 1988.
 - 9) Todd PA, Heel RC : *Enalapril : A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure*. *Drugs* 31 : 198-248, 1986
 - 10) Capritz G, Alpermann Hg, Schleyerbach R : *Influence of the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on several models of acute inflammation and the adjuvant arthritis in the rat*. *Arzneimittel-Forschung* 36 : 1605-1608, 1986
 - 11) Scherf H, Pietsch R, Landsberg G, Kramer HJ, Dusing R : *Converting enzyme inhibitor ramipril stimulates prostacyclin synthesis by isolated rat aorta : evidence for a kinin-dependent mechanism*. *Klinische Wochenschrift* 64 : 742-745, 1986
 - 12) Inoue T, Nagata K, Hayashi S, Sakaguchi T : *Antihypertensive effect of Hoe 498, a new angiotensin converting enzyme inhibitor*. Presented at the 57th General Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Kyoto, 23-26, March, 1984
 - 13) Ball SG, Robertson JIS : *Clinical pharmacology of ramipril*. *Am J Cardiol* 59 : 23D-27D, 1987
 - 14) Manhem PJO, Ball SG, Morton JJ, Murray GD, Leckie BJ, et al : *A dose-response study of Hoe 498, a new non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, on blood pressure, pulse rate and the renin-angiotensin-aldosterone system on normal man*. *British J Clin Pharmacol* 20 : 27-35, 1985
 - 15) Bussien JP, Nussberger J, Porchet M, Waeber B, Brunner HR, et al : *The effect of the converting enzyme inhibitor Hoe 498 on the renin angiotensin system of normal volunteers*. *Naunynschmiedeberg Archives of Pharmacology* 392 : 63-69, 1985
 - 16) Heber ME, Brigden GS, Caruana MP, Lahiri A, Rafferty EB : *First dose response and 24-hour antihypertensive efficacy of the new once-daily angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril*. *Am J Cardiol* 62 : 239-245, 1988
 - 17) Eichstadt HW, Felix R, Lager M, Gutmann ML, Dougherty FC, et al : *Use of nuclear magnetic resonance imaging to show regression of hypertrophy with ramipril treatment*. *Am J Cardiol* 59 : 98D-103D, 1987
 - 18) Witte PU, Walter U : *Comparative double-blind study of raipril and captopril in mild to moderate essential hypertension*. *Am J Cardiol* 59 : 115D-120D, 1987
 - 19) 유원상 · 권성운 · 임창영 · 박상현 · 최석구 : 본태성 고혈압에 대한 ramipril의 강압효과 및 안전성에 관한 검토 제 21권 제 4호 775-780, 1991
 - 20) Bauer B, Lorens and Zahlten R : *An open multicenter study to assess the long-term efficacy, tolerance and safety of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with mild to moderate essential hypertension*. *J Cardiovasc Pharmacol* 13 : S70-S74, 1989
 - 21) Todd PA, Benfield P : *Ramipril : a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders*. *Drugs*(1) : 110-135, 1990
 - 22) Morice AH, Brown MJ, Higenbottam T : *cough associated with angiotensin converting enzyme inhibition*. *J Cardiovasc Pharmacol* 13(Suppl. 3) : 559-562, 1989