순환기 : 제 23 권 제 6 호 1993

Fosinopril의 강압효과에 관한 임상적 연구

한양대학교 의과대학 내과학교실

손정일 · 이옥찬 · 유용걸 · 이기창 · 김경수 · 김정현
임헌길 · 이방헌 · 이정균

= Abstract =

A Clinical Study on the Antihypertensive Effect of Fosinopril

Chong Il Sohn, M.D., Ock Chan Lee, M.D., Kee Chang Lee, M.D.,
Yong Keol Yoo, M.D., Kyung Soo Kim, M.D., Jeong Hyun Kim, M.D.,
Heon Kil Lim, M.D., Bang Hun Lee, M.D., Chung Kyun Lee, M.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Background : Fosinopril is a new phosphorous containing angiotensin converting enzyme inhibitor. To assess the antihypertensive efficacy and safety of fosinopril, the clinical trial was done in patients with mild to moderate hypertension.

Methods : In 30 patients with mild to moderate essential hypertension, we administered fosinopril 10−20mg once daily for 10 weeks and checked their blood pressure every 2 weeks.

Results : The blood pressure decreased from 158± 12.3/103.4± 4.2mmHg to 139± 7.5/88.4± 5.9 mmHg at the end of treatment($P<0.05$). Heart rate did not change significantly during therapeutic period. Of 30 patients, the efficacy of fosinopril therapy disclosed 25 patients(83.7%) with normal diastolic pressure or more than 10mmHg decline of diastolic blood pressure. But two patients had no effects and three patients were not followed up.

The adverse reactions due to fosinopril were reported in 3 patients(10%) with dry cough, 2 patients with palpitation(6.7%) and 1 patient with weakness(3.3%), but there were no patients who discontinued fosinopril due to adverse effect.

Conclusion : Fosinopril has an excellent antihypertensive effect at low dosage as a first line antihypertensive agent or as a substituting agent for other antihypertensives in patients with mild to moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Fosinopril · Antihypertensive effect.

서 론

고혈압은 성인병 중 가장 흔한 질환의 하나이면서 가장 쉽게 진단 할 수 있는 질병이지만 치료를 안할 경우 여러가지 합병증 및 후유증을 일으키는 질환이다. 심혈관계 위험인자로는 고혈압, 지질대사

이상, 흡연, 당뇨병, 저활동성 생활습관과 비만 등이 있는데[1,2] 이들중 고혈압 치료의 발전으로 관상동맥 질환 및 뇌혈관계 질환으로 인한 사망율을 현저히 감소시켜 왔으며[3,4] 수명을 연장하고 삶의 질을 높일 수 있다.

혈압약은 장기간 복용해야 하기 때문에 부작용이 적고 복용하기 편리하여야 하는데 이런 면에서 angiotensin converting enzyme(ACE) 억제제는 최근 고혈압의 1차 선택약으로 각광받고 있고 이들 제제 중에서도 더욱 부작용이 적고 작용 시간이 긴 약이 개발되고 있다.

저자들은 최근에 개발된 fosinopril을 고혈압 환자에게 투여후 강압효과 및 부작용에 대해 연구하여 이를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

본태성 고혈압으로 진단된 한국인 성인 남녀 30명을 대상으로 최소한 두번 이상 측정한 좌위 확장기 혈압이 95~115mmHg 사이에 있는 환자를 대상으로 하였는데 남자 15명, 여자 15명이었고, 나이는 38~76세로 평균 50.88세 이었다. 대상 환자들의 혈압은 1992년도 Joint National Committe on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure에서 정한 기준으로[5] stage 1이 10명, stage 2가 17명, stage 3는 3명이었다.

연구대상 환자를 선택함에 있어서 최근 6개월 이내 급성 심근 경색증이나 심부전등 심장 질환이나 뇌혈관 질환이 있었던 환자, 악성 고혈압 환자, 신장 또는 간장 질환이 있는 환자, 호흡기나 내분비 질환이 있거나 다른 질환으로 약물투여를 받고 있는 환자, 백혈구 감소증 환자, 과거 ACE 억제제에 과민반응이 있는 환자는 제외하였다. 투여방법은 전에 혈압 약을 쓴 기왕력이 없는 환자는 바로, 반면에 이전에 다른 혈압 약을 투여했던 환자는 2주이상 전에 쓰던 혈압약을 끊은 뒤 fosinopril을 투여하였으며 1일 10mg 1회 복용하고 2주 간격으로 추적하면서 반응이 없는 경우 20mg으로 증량하고 10주간 관찰하였다. 혈압측정은 환자가 5분간 휴식한 뒤 앉은 상태에서 상완에서 Korotkoff법으로 측정하였으며 이완기 혈압은 phase V로 정하였고 편의상 5mmHg 단위로 기록하였다. 도중 탈락하여 추적 관찰이 불가능했거나 용량 증가 후에도 반응이 없던 5명은 통계처리에서 제외하였다. 강압 효과의 판정은 확장기 혈압이 90mmHg 이하로 측정되거나 치료 전보다 10mmHg 이상 떨어졌을 때 유효로 판단하였으며 통계처리는 paired t-test를 이용하였고 p value 0.05 이하를 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

환자는 약물투여 전과 임상시험 완료 후 각각 일반 혈액검사, 생화학 검사, 전해질 검사, 소변검사를 시행하였고 부작용 증상의 유무도 관찰하였다.

결 과

대상환자 30명 중 추적이 불가능했던 2명과 약물에 반응이 없었던 3명을 제외한 25명을 대상으로 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 수축기 혈압은 약물 투여전 평균 158.2± 12.3 mmHg에서 약물투여 10주후 139.0± 7.5mmHg로 떨어졌고, 이완기 혈압은 처음 103.4± 4.2mmHg에서 10주후 88.4± 5.9mmHg로 떨어졌으며, 평균 혈압은 투여전 121.7± 6.8mmHg에서 10주후에는 105.3± 6.5mmHg로 각각 유의한 강하를 보였다($P<0.05$). 맥박수는 투여전과 비교하여 큰 차이가 없었다

Table 1. Effect on blood pressure and heart rate after fosinopril therapy

	0WK	2WK	4WK	8WK	10WK
SBP	158.2± 12.3	147.6± 14.6	146.8± 16.2*	143.4± 1.0*	139.0± 7.5*
DBP	103.4± 4.2	96.8± 8.8	95.2± 8.9*	91.0± 6.5*	88.4± 6.0*
MAP	121.7± 6.9	113.3± 10.8	112.4± 11.3*	108.5± 7.6*	105.2± 6.4*
HR	72.1± 7.5	74.6± 8.7	73.8± 6.7	74.4± 9.5	75.0± 8.5

SBP ; systolic blood pressure(mmHg), DBP ; diastolic blood pressure(mmHg)
MAP ; mean arterial pressure(mmHg), HR ; heart rate(/min)
* ; P. value<0.05

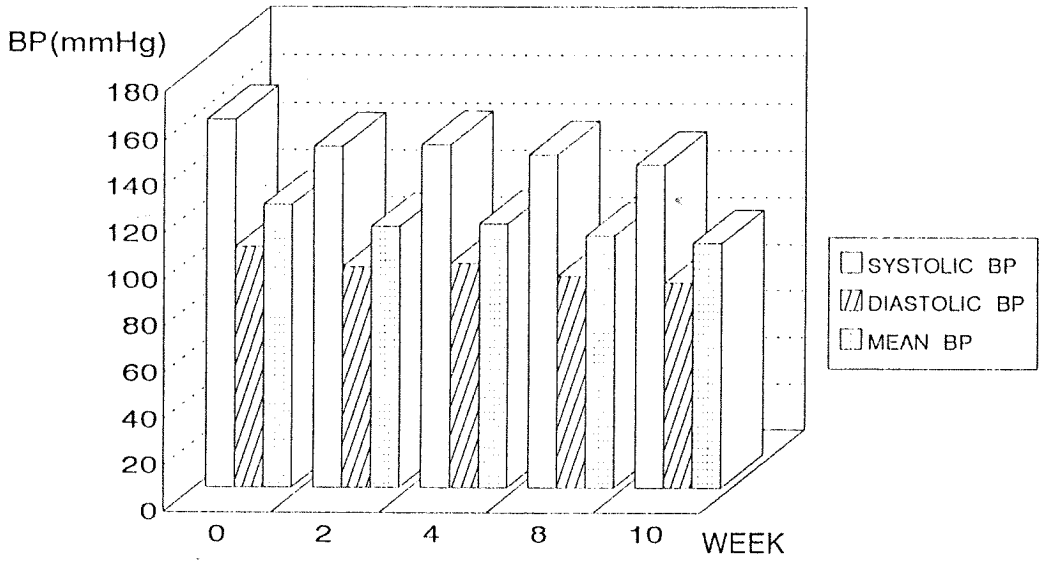

Fig. 1. Hypotensive effects of fosinopril in resting supine position at 2 weeks intervals.

(Table 1 and Fig. 1).

2) 용량 유지기에 사용한 fosinopril의 용량은 25명 중 10mg이 9명(36%), 20mg이 16명(64%)이었다.

3) 강압효과의 판정에 있어서, 이완기 혈압이 90 mmHg 이하로 떨어진 환자가 6명(20%), 이완기 혈압이 약물 투여전과 비교하여 10mmHg이상 떨어진 환자가 19명(63.7%)으로 총 83.7%의 환자에서 효과가 있었고, 반응이 없거나 추적이 불가능한 환자는 5명(16.7%)이었다.

4) 약물투여 기간중에 발생한 부작용으로는 기침이 3명(10%)으로 가장 많았으며 빈맥이 2명(6.7%), 피로감이 1명(3.3%)에서 관찰되었으나 약물치료를 중단해야 할 정도는 아니었다.

5) 약물투여 전후에 실시한 일반 혈액검사, 생화학 검사, 전해질 검사에서 의의있는 변화는 없었다.

고 안

1970년대 초반까지 이뇨제, 베타 차단제, 알파 차단제, 칼슘 길항제에 의존하던 고혈압의 치료는 angiotensin 전환효소 억제제의 개발로 새로운 전환기를 마련하였다. ACE 억제제는 renin substrate로부터 만들어진 angiotensin I을 강력한 혈관 수축작용을 갖는 angiotensin II로 변화시키는 angiotensin 전환효소를 차단하여 혈압 강하효과를 얻는 약제로 기존의 혈압 강하제와는 다른 기전에 의해 혈압을 떨어뜨리기 때문에 주목을 받아 왔으며 요즈음에는 혈압 치료제의 1차 선택약으로도 그 용도가 점차 확산되어 가고 있다.

ACE 억제제는 angiotensin 전환효소의 zinc ion ligand에 따라 크게 sulfhydryl기를 포함하는 제제(예 : captopril)와 carboxyalkyl dipeptides(예 : enalapril) 그리고 phosphorus를 포함하는 제제(예 : fosinopril)로 나눌 수 있다. 이들은 분자량과 극성이 서로 달라 체내 분포나 배설 경로에 차이가 있다[6]. 최초에 개발되었던 captopril에 이어 enalapril이 소개되어 널리 쓰이고 있고 최근에는 fosinopril이 개발되어 이미 여러번의 임상 실험에서 그 효과가 우수하다고 인정을 받은 바 있다. 또한 ACE 억제제는 작용시간이 길어 하루에 1번 또는 2번만 투여해도 되고 특히 fosinopril은 하루 한번 투여로 혈압조절이 가능하기 때문에 평생 복용해야 하는 혈압약의 특성에 비춰 볼 때 환자가 약 복용을 하기 편하다는 장점이 있다.

Murdoch등[7]은 fosinopril 10mg 하루 한번 투여가 enalapril 5~10mg에 해당하는 강압효과를 보였으며 혈중 농도는 투여 3시간 후 최고를 나타냈다고 하였다.

현재 사용되고 있는 ACE 억제제는 대부분 신장으로 배설되기 때문에 신기능에 저하가 있을때는 체내에 약물이 축적되고 특히 ACE 억제제는 사구체내 원심성 세동맥의 선택적 확장에 의한 사구체 여과율의 저하를 일으켜 신기능에 좋지 못한 영향을 준다고 알려져 있다[12,13].

더구나 고혈압 환자의 신장은 임상적으로는 나타나지 않더라도 이미 그 기능이 저하되어 있는 경우가 많기 때문에 사용에 주의를 요하고 있는 형편이다[14,15]. fosinopril은 경구 투여후 간과 신장으로 같은 비율로 배설되고 신장 기능이 나쁠 때는 간으로 간 기능이 나쁠 때는 신장으로 더 많이 배설되는 특성을 가지고 있기 때문에 간이나 신장이 나쁜 환자에서도 용량 조절이 필요없다[15]. 이는 Pool등[10]이 간이나 신장 기능에 이상이 있는 환자나 노인들에게 있어서 fosinopril이 특히 유용하였다고 하는 보고에서 입증되었다.

ACE 억제제는 기존의 혈압 약과는 다른 기전에 의해 혈압을 떨어뜨리고 그 부작용도 적으며 기존의 혈압 약과는 부작용이 다르기 때문에 다른 혈압약에 반응이 없던 고혈압 환자에서 대체요법이나 병용요법으로 최근 각광받고 있다. Fosinopril이 혈압을 떨어 뜨리는 구체적인 기전은 말초혈관 저항 및 신혈관 저항의 저하와 좌심실 질량의 감소에 의한다[9].

Fosinopril에 의한 혈압 강하 효과는 수축기 및 확장기 혈압에 모두 통계학적으로 의미있는 강하를 보이고 특히 그 강압 효과는 서서히 나타나며 동일한 용량에서도 시간이 흐를수록 더 많이 확장기 혈압이 떨어진다고 알려져 있는데 본 연구에서도 비슷한 결과를 볼 수 있었다.

지금까지 보고된 문헌을 고찰해 보면 Anderson등[8]은 220명의 본태성 고혈압 환자에게서 fosinopril을 단독 투여한 뒤 확장기 혈압을 관찰한 결과 10mg 투여후 9%, 40mg 투여후 11.5%, 80mg 투여후 12.5%의 혈압 강하를 보였고 이는 placebo를 투여한뒤 6%의 혈압 강하를 보인 대조군과 비교하여 의미있는 결과였다. 또한 Oren등[9]은 10명의 경증 내지 중등도 본태성 고혈압 환자에게 fosinopril 10mg 투여한 직후 평균 혈압의 유의한 강하를 관찰하였고 12주간의 단기 요법으로 평균 혈압의 의미있는 강하가 있음을 보고하였다.

Pool[10]이 보고한 바에 의하면 418명의 경증 내지 중등도 본태성 고혈압 환자에게 fosinopril을 5~40 mg 투여한 결과 의미있는 혈압 강하를 보였고, Zusman등[11]은 12명의 본태성 고혈압 환자에서 fosinopril을 투여한 결과 혈압이 평균 152/101mmHg에서 131/85mmHg로($p<0.01$) 떨어졌다고 보고하였다. 본 연구에서도 fosinopril 투여후 평균 혈압이 158/103mmHg에서 139/88mmHg로 의미있게 떨어짐을 알 수 있었다. 한편 Duchin등[16]은 임상 실험에서 fosinopril을 640mg까지 투여했지만 Pool등[10]의 보고에 의하면 fosinopril을 5~40mg 투여한 결과 40 mg 투여한 군과 20mg 투여한 군간에 큰 차이가 없다고 보고하였는데 저자들의 경우에도 fosinopril을 불과 20mg까지만 투여하였음에도 의미있는 강압효과를 얻었기 때문에 앞으로는 저용량 치료가 긍정적으로 검토되어야 할 것으로 보인다.

Keilani등[17]은 지질 대사 이상을 동반한 단백뇨가 있는 고혈압 환자에서 fosinopril을 투여한 결과 단백뇨의 감소와 함께 cholestrol, LDL-cholesterol 및 지질단백의 저하를 관찰하였다. Sullivan등[18]은 fosinopril 투여후 환자의 potassium이 4.27에서 3.96 mmol/L($p<0.025$)로 감소하고 혈장 renin 활성도가 0.94에서 4.72ng/ml/hr($p<0.005$)로 증가하였지만 aldosteron의 변화는 거의 없었다고 보고하였다. Sica등[14]과 Gehr등[19]은 만성 신부전증 환자와 복막투석을 받는 환자에서 fosinopril을 투여한 결과 좋은 효과를 얻었다고 하였고, Bochicchio등[20]은 신장 이식후 생긴 고혈압 치료에서 역시 탁월한 효과가 있었다고 하였다. Waldemar등[21]은 fosinopril이 뇌 혈류량의 감소없이 만족할 만한 혈압강하를 가져왔다고 하였다.

Fosinopril 투여후 나타나는 부작용은 두통, 현기증, 반응성 빈맥 및 기침이 가장 흔하고 전해질 이상, 백혈구 감소증이 나타날 수 있으나 흔하지 않다. 그러나 지속적인 약물 치료기간 도중 현기증, 빈맥등은 점차 사라지는 반면 기침은 계속되는 양상이었고 그렇지만 그로 인해 투약을 중단할 정도로 부작용이 심한 예는 거의 없었다. ACE 억제제에 의한 기침은 호흡기계 통로에의 kinin의 침착에 의하며 이는 동양인에 더 많다고 알려져 있는데 이에 대해서는 구체적인 연구가 필요하다고 하겠다.

요 약

연구배경 :

Fosinopril은 새로 개발된 ACE 억제제로 작용기간이 길고 간과 신장으로 동시에 배설되는 특징이 있어 그 강압 효과와 부작용을 관찰하고자 하였다.

방 법 :

경도 내지 중등도의 본태성 고혈압 환자 30명을 대상으로 fosinopril 10mg을 1일 1회 복용하고 20 mg까지 증량하여 10주간 혈압변동과 부작용을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결 과 :

1) 수축기 혈압은 약물 투여전 평균 158.2±12.3 mmHg에서 투여후 139.0±7.5mmHg로 이완기 혈압은 103.4±4.2mmHg에서 88.4±5.9mmHg로 평균 동맥압은 121.7±6.8mmHg에서 105.3±6.5mmHg로 각각 유의한 강하를 보였다($P<0.05$). 맥박수는 투여 전후 큰 차이가 없었다.

2) 용량 유지기에 사용한 fosinopril의 용량은 25명중 10mg이 9명(36%), 20mg이 16명(64%)이었다.

3) 강압효과의 판정에 있어서 이완기 혈압이 90 mmHg이하로 떨어진 환자가 6명(20%), 이완기 혈압이 약물 투여전과 비교하여 10mmHg이상 떨어진 환자가 19명(63.7%)으로 총 83.7%의 환자에서 효과가 있었고 반응이 없거나 추적이 불가능한 환자는 5명(16.7%)이었다.

4) 부작용으로는 기침, 빈맥, 피로감이 있었으나 심하지는 않았다.

결 론 :

Fosinopril은 경도 내지 중등도 본태성 고혈압 환자에게서 1차 선택약 또는 다른 강압제의 대체 약물로 사용될 수 있으며 저용량으로도 심한 부작용없이 우수한 효과를 나타냈다.

References

1) Lew EA : *High blood presure, other risk factor 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) Multiple Risk Factor Intervention Trial : *Risk factor changes and mortality results. JAMA 248 : 1465, 1982*

5) The 1992 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.

6) Ondetti MA : *Structural relationships of angiotensin converting enzyme inhibitors to pharmacologic activity. Circulation(Supp I) : 174, 1988*

7) Murdoch D, Mctavish D : *Fosinopril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic proper and therapeutic potential in essential hypertension. Drugs : 43 ; 123, 1992*

8) Anderson 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*

9) 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*

10) Pool JL : *Antihypertensive effects of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor : Findings of Fosinopril Study Group II. Clin Therap 12 : 520, 1990*

11) Zusman RM, Christensen DM, Higgins J, Boucher CA : *Effects of fosinopril on cardiac function in patients with hypertension. Am J Hypertension 5 : 219, 1992*

12) Mackaness GB : *The future of angiotensin converting enzyme inhibitors. J Cariovasc Pharmacol 7 : S 30, 1985*

13) Salvetti A : *Newer angiotensin converting enzyme inhibitors ; A look at the future. Drug 40 : 800, 1990*

14) 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*

15) HuiK, 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*

16) Duchin KL, Waclawski AP, Tu JI, Manning J, Frantz M, Willard DA : *Pharmacokinetics, safety, and pharmacologic effects of fosinopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor in healthy subjects. J Clin Pharmacol 31 : 58, 1991*

17) Keilani T, Schlucter WA, evin ML, Batlle DC : *Improvement of lipid abnormalities associated with proteinuria using fosinopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor. Ann Intern Med 118(1) : 246, 1993*

18) Sullivan PA, Dineen M, Cervenca 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. Am J Hypertension 1 : 280S, 1988*

19) Gehr TW, Sica DA, Grasela DM, Fakhry I, Davis J, Duchin KL : *Fosinopril pharmacokinetics and pharmacodynamics in chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. Eur J Clin Pharmacol 41(2) : 165, 1991*

20) Bochicchio T, Sandoval G, Ron O, Perez-Grovas H, Bordes J : *Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in posttransplant hypertensives. Kidney International 38(5) : 873, 1990*

21) Waldemar G, Ibsen H, Strandgaard S, Anderson AR, Rasmussen S : *The effects of fosinopril sodium on cerebral blood flow in moderate essential hypertension. Am J Hypertension 3 : 464, 1990*