한국심초음파학회지 : 제 3 권 제 1 호 1995

고혈압 환자에서 Perindopril의 강압 효과, 좌심실 질량 및 좌심실 확장기능에 미치는 임상효과에 관한 연구

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

정욱성 · 박지원 · 윤호중 · 이만영 · 박준철 · 채장성 · 김재형 · 최규보 · 홍순조

= Abstract =

A Clinical Study on the Antihypertensive Effect, and the Changes of Left Ventricular Mass and Left Ventricular Diastolic Function of Perindopril

Joon Chul Park, M.D., Jang Saung Chae, M.D., Ho Joong Youn, M.D.,
Man Young Lee, M.D., Joon Chul Park, M.D., Jang Saung Chae, M.D.,
Jae Hyung Kim, M.D., Kyu Bo Choi, M.D., Soon Jo Hong, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background : Perindopril, a new second-generation angiotensin converting enzyme inhinbitor was administered in essential hypertensive patients in order to observe the clinical effects.

Method : The changes of blood pressure. heart rate, clinical laboratory examinations, side effects, electrocardiogram, echocardiographic left ventricular mass, and left ventricular diastolic function were evaluated before and after 4−8mg of perindopril for 12 weeks administration in 20 essential hypertensive patients(male 4, female 16 ; mean age 57± 12 years).

Results :

1) The average of blood pressure of 20 subjects were systolic 172.5± 17.4mmHg and diastolic 106.4± 7.7mmHg before treatment which were lowered to 142.8± 16.0mmHg and 88.6± 8.6mmHg respectively ofter 12 weeks($P<0.05$). There was no significant reduction in heart rate.

2) The average of left ventricular mass before treatment was 287.5± 61g, which was lowered to 251.3± 39.7g. But there was no significant difference in left ventricular mass before and after treatment($P>0.05$). There was no significant difference in left ventricular diastolic dysfunction before and after treatment.

3) Side effects were 2 cases of mild dry cough and 2 headache.

Conclusion : Perindopril may be an effective initial single antihypertensive agent for the treatment of essential hypertension with little side effects.

KEY WORDS : Perindopril · Hypertension · Left ventricular mass.

서 론

고혈압은 성인병중 가장 흔한 질환의 하나로 좌심실비대의 주된 요인으로 알려져 있다[1]. 심전도상 좌심실 비대를 보이는 경우 사망율이 정상인보다 더 많으며[2,3], 심부전의 발현이나 관상동맥 질환, 허혈성

질환이 더 많이 발생하는 것으로 되어 있다[4-6].

고혈압을 잘 조절하면 이환율(morbidity)과 사망율(mortality)을 줄일 수 있다고 하였는데 이는 좌심실 질량이 감소하는 것과 관련이 있다고 보고된 바 있다[7]. 심초음파도는 좌심실 비대를 검사하는 비침습적이고 쉽게 할 수 있는 정확한 검사방법으로 알려져 있으며 Doppler 심초음파도로 측정한 승모판 유입류속도는 좌심실 확장기능의 지표로 이용되고 있다[8-11].

최근 고혈압 치료제중 angiotensin 전환효소 억제제는 1차 약물로 사용되기 시작하여 강압효과 뿐아니라 좌심실 근질량의 감소를 가져올 수 있다고 알려져 있다[12,13]. 이중 새로 개발된 perindopril은 sulfhydryl group이 포함되어 있지 않은 2세대 약물로서 부작용이 적고 동맥벽의 구조를 개선시켜 내경 및 탄력성을 증가시키고 심근 비후를 개선시킬 수 있다고 한다[14].

이에 저자들은 가톨릭의과대학 부속 성모병원 순환기 내과 외래에 내원한 고혈압환자 20명을 대상으로 하여 perindopril을 3개월간 투여후 강압효과 좌심실 질량 및 좌심실 확장기능 등의 임상효과를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

관찰 대상으로 1994년 2월부터 1994년 10월가지 가톨릭의과대학교 성모병원 순환기 내과 외래에 내원한 환자중 2회이상 반복 측정한 안정시 혈압이 140/90mmHg 이상인 환자 20명을 대상으로 하였으며 평균 연령은 57±12세였고 남자 4예, 여자 16예였다.

2. 방 법

Perindopril은 단독요법으로 1일 1회 4mg 1정씩 오전에 투약하였으며 2주간격으로 혈압, 심박수, 임상증상 및 이학적 소견등을 관찰하여 강압효가가 충분하지 않은 경우 8mg으로 중량하였고 그후도 계속 강압효과가 충분하지 않는 경우는 diuretics로 thiazide를 25mg 추가 투약하였고 12주 관찰하였다. 혈압은 좌우에서 10분간 안정후 korotkoff법에 의해 측정하였고 perindopril 투여전과 12주 투여후에 일반 혈액검사, 뇨검사, 간기능, 신기능, 전해질, 지질검사 심전도 및 심초음파도등을 검사하였다.

심초음파도는 이면성 심초음파 유도하에 확장기 및 수축기 내경, 심실중격 및 좌심실 후벽 두께를 구하였다. 좌심실 질량은 미국 초음파 학회 기준을 이용한 Troy등의 공식[15]을 이용하여 구하였다. LVM(g)=1.05[(좌심실 내벽의 직경+좌심실 중격+좌심실 후방벽)^3-(좌심실 내벽의 직경)^3], 좌심실 수축기 기능 지표인 좌심실의 fractional shortening은 [(확장기말 좌심실 내경-수축기말 좌심실 내경)/확장기말 좌심실내경]×100을 이용하여 산출하였고, 최고 수축기 좌심실벽 강도는 0.33×수축기 혈압×확장기말 좌심실 내경/[확장기말 좌심실 후벽 두께×(1+확장기말 좌심실 후벽 두께/확장기말 좌심실 내경)] 공식을 이용하여 측정하였다.

심첨 4방 단면도에서 확장기말 전후 승모판이 최대로 열릴때의 정점에서 간헐파형 Doppler 심초음파도를 시행하여 승모판 혈류 속도를 구하였다. Perindopril 투여 전후의 모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였고 자료비교는 paired t-test로 검증하여 $P<0.05$인 경우에 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. Perinodopril 투약 전후 혈압 및 심박수의 변화

대상 환자 20명의 고혈압 진단시 수축기 혈압 172.5±17.4mmHg, 이완기 혈압 106.4±7.7mmHg, 심박수는 분당 82.7±9.3회였다. Perindopril 12주 투여후 수축기 혈압, 이완기 혈압이 각각 142.8±16.0mmHg와 88.6±8.6mmHg로 고혈압 치료전에 비해 통계학적으로 의미있게 감소하였으나($P<0.05$), 심박수는 분당 79±7.8회로 의미있는 변화는 관찰할 수

Table 1. 고혈압 치료전후의 혈압 및 심박수의 변화

	치 료 전	치 료 후	P 값
수축기(mmHg)	172.5± 17.4	142.8± 16.0	<0.05
확장기(mmHg)	106.4± 7.7	88.6± 8.6	<0.05
심박수(회/분)	82.7± 9.3	79 ± 7.8	NS*

NS : non-specific

Table 2. 고혈압 치료전후 좌심실의 형태학적 변화

	치 료 전	치 료 후	P 값
LVIDd(mm)	48.5 ± 6.2	48.5 ± 3.8	NS
LVIDs(mm)	30.4 ± 6.2	30.7 ± 3.8	NS
IVSTd(mm)	12.1 ± 2.3	11.3 ± 1.6	NS
PWTd(mm)	12.14± 1.7	11.14± 1.1	NS
LVM(g)	287.5 ±61	251.3 ±39.7	NS
PSWS($\times 10^3$dyne/m^3)	190.6 ±46.3	170.8 ±33.6	NS
EF(%)	74.4 ±10.1	73.8 ± 5.1	NS
Ncf(%)	37.6 ± 8.6	37.1 ± 3.8	NS

LVIDd : left ventricle end-diastolic internal dimension, LVIDs : left ventricle end-systolic internal dimension, IVSTd : end-diastolic interventricular septal thickness, PWTd : end-diastolic posterior wall thickness, LVM : left ventricle mass, PSWS : peak systolic wall stress, EF : ejection fraction, Vcf : mean circumferential fiber shortening

Table 3. 고혈압 치료전후 혈액학적 변화

	치 료 전	치 료 후	P 값
Peak E(cm/sec)	66.2 ±17.2	72.4 ±16.4	NS
Peak A(cm/sec)	74.7 ±16.2	70.8 ±20.9	NS
E/A ratio	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.3	NS
Integral E(cm)	9.9 ± 2.9	11.0 ± 3.3	NS
Intergral A(cm)	8.6 ± 1.7	8.5 ± 1.8	NS
Ei/Ai ratio	1.16± 0.4	1.34± 0.4	NS

없었다(Table 1, Fig. 1).

2. Perindopril 투약 전후 좌심실의 형태학적 변화

좌심실 질량은 치료전이 287.5± 61g에서 치료후 251.3± 39.7g으로 감소하는 경향은 보이나 통계학적으로 의의있는 차이는 관찰할 수 없었다. 그외 이완기말 심실 중격의 두께, 후벽의 두께 수축기말 좌심실 내경, 확장기말 좌심실 내경, 구혈율, 좌심실 수축율은 치료전후에 통계학적으로 의의있는 차이는 관찰할 수 없었다. 수축기 좌심벽 강도의 경우도 190.6± 46.3×10^3dyne/cm에서 170.8± 33.6×10^3dyne/cm로 감소하는 경향을 보이나 통계학적으로 의의있는 차이는 관찰할 수 없었다(Table 2).

3. Perindopril 투약전후 승모판의 혈역학적 변화

승모판을 통하는 혈역학적 변화를 살펴보면 고혈압 치료전에 비해 최대 초기 속도, 최대 후기 속도, 최대 초기중반, 최대 후기 충만 그리고 이들의 비율도 의의있는 차이를 관찰할 수 없었다(Table 3).

4. 부작용

Perindopril 투약후 가장 흔한 부작용은 마른 기침으로 전체 2예(10%)에서 보였고, 모두 여자 환자였으며 심한 기침으로 투약을 중단한 경우는 없었다. 그외 2예에서 두통이 있었으나 경하여 투약을 계속할 수 있었고, 피부발진 및 혈관 부종, 신장기능 이상등의 부작용은 관찰되지 않았다(Table 4).

Table 4. 부작용

	Number	Percentage(%)
경한 기침	2	10
두통	2	10
심한 기침	0	0

그외 일반 혈액검사, 뇨검사, 생화학적 검사는 치료전후로 차이가 없었다.

고 안

Angiotensin전환 효소 억제제는 renin substrate로부터 만들어진 angiotensin I을 강력한 혈관수축 작용을 갖는 angiotensin II로 변화시키는 angiotensin 전환효소를 차단하여 혈압 강화 효과를 얻는 약제로 요즈음에는 혈압치료제의 일차 선택약으로도 사용되어 지고 있다[16].

Angiotensin 전환 효소 억제제는 기존의 혈압약과는

다른 기전에 의해 혈압을 떨어뜨리고 그 부작용도 적기 때문에 다른 혈압약에 반응이 없던 고혈압 환자에게 대체요법이나 병용요법으로 최근 각광받고 있다.

Captopril이 항고혈압제로 사용된 최초의 angiotensin 전환효소 억제제이며 1988년 순환기 잡지에 발표한 바에 의하면 captopril을 단독 투여한 결과 고혈압 환자에서 임상효과는 80%였으며 특이한 부작용이 없이 안전하게 일차약으로 투여할 수 있었다[12]. 그외에도 새로 개발된 angiotensin 전환 효소 억제제인 fosinopril, perindopril등에 대한 임상연구 결과 저용량으로 좋은 강압 효과 및 비교적 적은 부작용으로 안전하게 사용할 수 있었다[17,18]. 본 임상연구 결과도 좋은 강압효과를 보였다.

좌심실의 비대는 연령이 증가할 수록 증가하는 소견을 보이며 수축기 혈압이 130mmHg 이상인 경우에는 혈압이 높을수록 좌심실 비대가 의미있게 증가한다고 보고하였다[11]. Angiotensin 전환 효소 억제제 사용시 좌심실비대가 감소하는 기전으로는 혈압감소에 따르는 후 부하의 감소, 심근의 angiotensin II 수용체 차단효과나 isomyosin의 정상화 및 교감신경 감소등도 관여한다고 보고 있으나 정확한 기전은 밝혀지지 않았다[19].

새로 개발된 angiotensin 전환 효소 억제제인 perindopril은 강압효과와 관계없이 동맥벽의 구조를 개선시키고 동맥의 내경을 증가시켜 심근 비후 및 탄력성을 개선시키는 효과가 있다고 알려져 있다[14]. 본 연구에서도 치료 전후로 좌심실 근질량이 통계학적인 의의는 없었으나 감소하는 경향을 보여주었다.

고혈압환자에서 승모판 판막을 통한 혈류의 이상은 최대 초기 속도의 감소, 최대 후기 좌심실 충만의 증가가 특징인데[9] 본 연구에서도 치료전 최대 초기 속도가 감소되어 있었다. Szlachcic등[20]은 고혈압 환자에서 보이는 이완기 좌심실 충만 치료들 중 어느 것도 좌심실 질량과 의미있는 연관관계가 없었고 다만 정상인의 경우 최대초기 충만은 연령의 증가와 이완기 혈압이 증가할수록 감소하는 역관계를 가지나 이런 관계도 고혈압 환자에서는 의미가 없다고 하였다. 본 연구에서는 고혈압 치료 전후로 최대 초기 속도, 최대 후기 속도, 최대 초기중반, 최대 후기 충만 그리고 이들의 비율도 의의있는 차이를 관찰할 수 없었다.

Angiotensin 전환 효소 억제제는 크게 세분류로 나누며 captopril과 같은 sulfhydryl-contaning group, enalapril, lisinopiil, perindopril과 같은 cardboxyl-containign group, fosinopril과 같은 phosphoryl-containing group등 세군으로 나누며, carboxyl-containign group인 perindopril은 지용성이고 신장으로 배설된다[21]. 현재 사용되고 있는 angiotensin 전환 효소 억제제는 대부분 심장으로 배설되기 때문에 신기능의 저하가 있을때는 체내에 약물이 축적되고 특히 angiotensin 전환 효소 억제제는 사구체내 원심성 세동맥의 선택적 확장에의한 사구체 여과율의 저하를 일으켜 신기능에 좋지 못한 영향을 준다고 알려져 있다. 더구나 고혈압 환자의 신장은 임상적으로는 나타나지 않더라도 이미 그 기능이 저하되어 있는 경우가 많기 때문에 사용에 주의를 요하고 있는 형편이다. 그러나 본 연구에서는 신장기능의 이상을 보인 환자는 없었다.

그외 angiotensin 전환효소 억제제의 부작용으로는 백혈구 감소증, 기침, 식욕부진, 피부발진, 고칼륨혈증, 혈관부종 등이 있으나 sulfhydryl group이 없는 새로운 angiotensin 전환효소 억제제는 부작용이 적다고 알려져 있으며[21,22], 본 연구에서도 2예에서 경한 마른 기침이 있었고 2예에서 두통이 있었으나 심하지 않아 계속 투약이 가능하였으며 그외 백혈구 감소증, 고칼륨혈증, 피부발진, 식욕부진 등의 부작용은 관찰할 수 없었다.

본 연구는 관찰대상환자가 적었고 12주간의 비교적 짧은 기간만 임상효과를 관찰하였으므로 보다 많은 예에서 장기적인 임상관찰이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

새로 개발된 angiotensin 전환효소제인 perindopril은 sulfhydryl group이 포함되어 있지 않은 약제로서 부작용이 적고 동맥벽의 구조를 변화시켜 심근 비후를 개선시킬수 있다고 알려져 있어 본 연구에서는 본태성 고혈압 환자에서 perindopril 투여후의 강압효과, 좌심실 질량 및 좌심실 확장 기능등의 임상효과를 관찰하고자 하였다.

방 법 :

본태성 고혈압 환자 20명을 대상으로(남자 4예, 여자 16세, 평균연령 57±12세) perindopril을 4~8

mg을 12주 동안 투약하였으며 perindopril 투여 전후로 혈압, 심박동수, 임상병리검사, 심전도 및 심초음파 검사, 부작용의 발현등을 검사하여 비교하였다.

결 과 :

1) 강압효과는 수축기혈압이 172.5± 17.4mmHg에서 치료후 142.8± 16.0mmHg로 이완기혈압은 106.4 ± 7.7mmHg에서 88.6± 8.6mmHg로 각각 통계학적으로 의의있게 감소하였다($P<0.05$).

2) Perindopril 투여전 좌심실 근질량은 287.5± 61 g에서 치료후 251.3± 39.7g로 감소하는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었다 ($P>0.05$). 승모판을 통하는 혈액학적 변화도 치료전후에 유의한 차이는 관찰할 수 없었다.

3) 부작용은 마른 기침 2예(10%)와 두통 2예(10%) 였다.

결 론 :

Perindopril 1일 4~8mg의 단독요법은 좋은 강압효과를 나타내고 비교적 적은 부작용을 보이는 것으로 관찰되었다. 그러나 좌심실 질량의 감소와 좌심실 이완기 기능은 3개월 투약으로는 의의있는 변화를 관찰할 수 있었다.

References

1) Reid TL, Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Koenigsberg M : *Congestive heart failure, coronary events and atherothrombotic brain infarction in elderly blacks and whites with systemic hypertension and with and without echocardiographic and electrocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol 67 : 295, 1991*

2) Wroblewski EM, Pearl FJ, Hanner WJ, Bove AA : *False positive stress test due to undetected left ventricular hypertrophy. Ann J Epidemiol 115 : 412, 1982*

3) Kannel WB, Doyle T, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T : *Precursors of sudden death : Factors related to the incidence of sudden death. Circulation 51 : 606, 1975*

4) Anderson KP : *Sudden death, hypertension and hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 6 : S498, 1984*

5) McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ : *Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 787, 1987*

6) Strauer BE, Bayer F, Brecht HM, Motz W : *The influence on sympathetic nervous activity on regressin of cardiac hypertrophy. J Hypertens 3(suppl 4) : S39, 1985*

7) Nakashima Y, Fouad FM, Tarazi RC : *Regression of left ventricular mass in systemic hypertension by enalapril. Am J Cardiol 53 : 1044, 1984*

8) Dianzumba SB, Pette DJ, Corman C, Weber E, Joyner CE : *Left ventricular filling characteristics in mild untreated hypertension. Hypertension 8(suppl 2) : 1156, 1986*

9) Pearson AC, Labovitz AJ, Mrasek D, Willians GA, Kennedg HL : *Assessment of diastolic function in normal and hypertrophied heartss : Comparison of Doppler echocardiography and M-mode echocardiography. Am Heart J 113 : 1417, 1987*

10) Snider AR, Gidding SS, Rocchini AP : *Doppler evalution of left ventricular diastolic filling in normal subjects. Am J Cardiol 59 : 971, 1987*

11) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM : *Echocardiography versus electrocardiography in detecting left ventricular hypertrophy : comparison with postmortem mass measurement. J Am Coll Cardiol 2 : 305, 1983*

12) 정명호 · 신순철 · 양승진 · 박상진 · 김승관 · 조정관 · 박종춘 · 강정채 : 고혈압 환자에서 *captopril*효과에 관한 임상적 연구. 순환기 *18 : 239, 1988*

13) 정명호 · 신순철 · 양승진 · 박상진 · 김승관 · 조정관 · 박종춘 · 강정채 : 고혈압 환자에서 *enalapril* 효과에 관한 임상적 연구. 순환기 *17 : 539, 1987*

14) Opie LH : *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. Author's Publishing House. New York, 1992*

15) Troy BL, Pombo J, Rackely CE : *Measurement of left ventricular thickness and mass by echocardiography. Circulation 45 : 602, 1972*

16) Ondetti MA : *Structural relationships of angiotensin converting enzyme inhibitors to pharmacologic activity. Circulation(Suppl 1) : 174, 1988*

17) 손정일 · 이옥찬 · 유용걸 · 이기창 · 김경수 · 김정현 · 임헌길 · 이방헌 · 이정균 : *Fosinopril*의 강압 효과에 임상적 연구. 순환기 *23 : 982, 1993*

18) 정명호 · 서정평 · 이명곤 · 박종수 · 안영근 · 박주형 · 정은아 · 조정관 · 박종춘 · 강정채 · 박영걸 · 강영준 : 고혈압 환자에서 *Perindopril*의 임상적 효과. 순환기 *23 : 826, 1993*

19) 배종화 · 강홍선 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 : 본태성 고혈압 환자에서 *Perindopril*의 강압효과 및 안성정에 관한 연구. 순환기 *21 : 337, 1992*

20) Szlachcic J, Tubau JF, O'kelly B, Massie BM : *Correlates of diastolic filling abnormalities in hypertension : a Doppler echocardiographic study. Am Heart J 120 : 386, 1990, 1987*

21) Luccioni R, Frances Y, Gass R : *Evaluation of the dose-effect relationship of a new ACE inhibitor(perindopril) by a automatic blood pressure recorder. Eur Heart J 9 : 1131, 1988*

22) Lees KR, Reid JC, Scott MG : *Captopril versus perindopril : A double-blind study in essential hypertension. J Human Hypertension 3 : 17-, 1989*