

경증 및 중등도 고혈압 환자에서 저용량 Enalapril의 강압효과에 관한 연구

경희대학교 의과대학 내과학교실

배종화 · 김효종 · 조정휘 · 김권삼 · 김명식 · 송정상

= Abstracts =

Effect of Low-Dose Enalapril in Patients with Mild to Moderate Hypertension

Jong Hoa Bae, M.D., Hoy Jong Kim, 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, Kyung Hee University
School of Medicine*

To evaluate the effect of low-dose enalapril(ACE inhibitor), we administered a single dose of 10 mg/day enalapril to 22 patients(6 mild hypertension and 16 moderate hypertension) for 12 weeks.

The systolic and diastolic blood pressures of patients were declined significantly at 4th week and at 12th week($p < 0.005$) without significant change of heart rate and body weight. These data were also analyzed in terms of the percent of patients with marked, moderate and mild responses. Enalapril yielded a 72.7% response rate in marked fall and 22.7% response rate in moderate fall which revealed 95.4% of good response rate. Enalapril was well tolerated and showed no significant clinical and biochemical adverse reactions.

In conclusion, these results indicate that monotherapy with enalapril 10 mg in a single daily dose was effective in the management of mild to moderate uncomplicated essential hypertension and was well tolerated.

KEY WORDS : Hypertension · Enalapril.

서론

고혈압의 치료는 합병증의 발생을 예방하기 위해서 일생동안 계속 치료를 요하는 것이므로 강압 효과는 물론 장기복용으로 인한 부작용이 항상 문

제가 되어왔다.

최근 여러가지 새로운 강압제의 개발로 이러한 부작용에 관한 문제들이 많이 개선되고 있는데 특히 일상생활에 있어서의 질적인 향상을 많이 고려하고 있다^{1,2)}. 특히 종래부터 사용되어온 대표적인 강압제인 이노제가 이미 잘 알려진 부작용 외에도 심

실기와 수축의 발현빈도를 증가시킨다거나^{3,4,5)} 또는 이뇨제 및 베타수용체차단제가 고지방혈증을 야기시킨다는 것^{6,7)} 등이 강압제 선택에 매우 중요한 영향을 주고있다.

이러한 관점에서 angiotensin converting enzyme (ACE)억제제가 혈압강화제로 개발되어 임상에서 효과가 입증되었으며^{8,9,10)} 경구용 강압제로 처음 개발된 captopril이 단독요법으로 효과적이라는 것도 알려졌다¹¹⁾. 또한 최근에 개발된 enalapril은 작용시간이 길고 독성이 적어서 안전하게 사용할 수 있는 강압제로 알려져 있다¹²⁾.

저자들은 enalapril의 저용량 단독요법으로 강압효과를 알아보기 위해서 중등도 및 경증 고혈압환자를 대상으로 연구한 바 있어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

대상환자는 경희대학교병원 고혈압클리닉에서 본태성 고혈압으로 진단되어 등록된 환자중에서 치료를 받지 않았던 환자나 또는 치료를 받던 환자더라도 최근 1개월간 이상 혈압강화제를 중단했던 환자 22명을 대상으로 하였다. 이들의 연령별 성별 분포는 남자 12명, 여자 10명이었으며 평균 연령은 55.2 ± 11.2 세였다(제 1 표). 확장기 혈압에 의한 고혈압의 중증도 분류는 경증고혈압(확장기 혈압 90-104 mmHg)환자가 6명, 중등도 고혈압(확장기 혈압 105-114 mmHg)환자 16명이었다(제 2 표).

혈압측정방법은 고혈압클리닉에서 훈련된 간호원에 의해서 안정된 상태의 좌위, 와위, 및 입위에서

Table 2. Classification of patients by severity of hypertension*

Severity	Male	Female	Total
Mild (DBP 90-104)	5	1	6
Moderate (DBP 105-114)	7	9	16
Severe (DBP >115)	0	0	0
Total	12	10	22

*Severity of hypertension according to the classification by Hypertension Detection and Follow-up Program(1984)

측정하였으며 맥박과 체중도 동시에 측정하였다. 대상환자는 2주간의 관찰기가 지난 후 고혈압에 대한 기본검사(혈액, 소변, 흉부 X-선, 심전도, 안저검사)를 실시한 후 Enalapril 10 mg을 1일 1회 투여하고 매 2주마다 혈압, 맥박, 체중을 측정하였다. 동시에 약물의 복용상태, 자각증상, 부작용의 발생 여부에 대한 기록을 시행하였다. 약물복용 후 12주에 최종판단을 하였으며 이때 기본검사를 반복 실시하였다.

Enalapril의 강압효과를 판정하기 위한 기준은 다음과 같다.

- 1) 현저히 하강(marked fall) ; 정상혈압이 되었거나 확장기 혈압 15 mmHg 이상 하강
- 2) 중등도 하강(moderate fall) ; 확장기혈압 10-14 mmHg 하강
- 3) 약간 하강(mild fall) ; 확장기혈압 5-9 mmHg 하강
- 4) 불변(no change) ; 확장기혈압 4 mmHg 이하 하강

결 과

1. 혈 압

Enalapril치료시작전의 기본혈압(제 3 표)은 수축기 확장기 혈압이 각각 좌위에서 165.2 ± 13.0 mmHg, 107.1 ± 4.3 mmHg, 와위에서 159.6 ± 17.2 mmHg, 100.0 ± 8.4 mmHg, 입위에서 153.2 ± 13.9 mmHg, 101 ± 7.3 mmHg이었다. Enalapril치료후 제 4주에서의 혈압은 각각 좌위에서 139.7 ± 14.6 mmHg, 94.4 ± 6.8 mmHg, 와위에서 140.9 ± 15.9

Table 1. Distribution of patients according to age and sex

Age	Male	Female	Total
30~39	1	1	2
40~49	1	4	5
50~59	5	2	7
60~69	3	3	6
70~	2		2
Total	12	10	22

Mean age : 55.2 ± 11.2 yrs

Range of age : 31-79 yrs

Table 3. Mean values(\pm standard deviation) for blood pressure, body weight and heart rate measured baseline and after treatment with Enalapril

Blood pressure(mmHg)		Baseline	4 weeks	12 weeks
Sitting :	Systolic	165.2 \pm 13.0	139.7 \pm 14.6*	132.6 \pm 14.0*
	Diastolic	107.1 \pm 4.3	94.4 \pm 6.8*	87.7 \pm 9.5*
Supine :	Systolic	159.6 \pm 17.2	140.9 \pm 15.9*	133.2 \pm 20.1*
	Diastolic	100.0 \pm 8.4	91.8 \pm 8.9*	87.3 \pm 10.5*
Standing :	Systolic	153.2 \pm 13.9	131.8 \pm 15.3*	126.8 \pm 13.3*
	Diastolic	101.8 \pm 7.3	89.1 \pm 8.5*	86.8 \pm 8.7*
Heart rate, sitting		68.7 \pm 7.9	69.0 \pm 6.7 ⁺	65.5 \pm 6.9 ⁺
Body weight(kg)		66.0 \pm 7.6	65.6 \pm 7.1 ⁺	65.6 \pm 6.7 ⁺

*Significant difference from baseline, $p < 0.005$, +No significant difference from baseline, $p > 0.1$

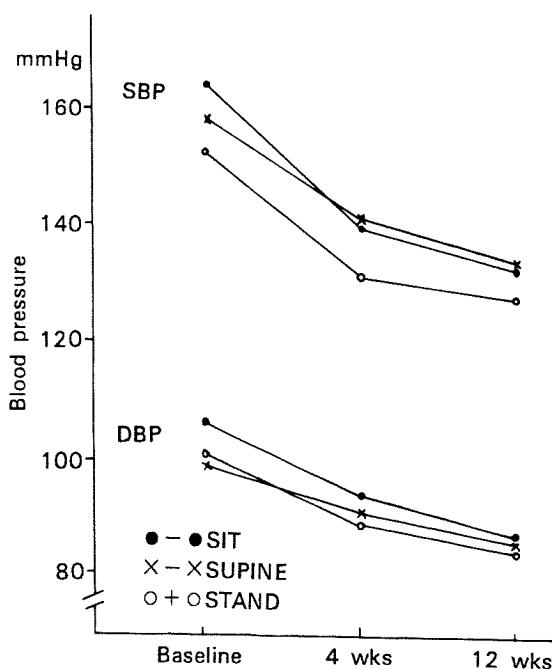


Fig. 1. Effects of enalapril on blood pressure.

Table 4. Response of falling effect on blood pressure according to the criteria

Effect	Mild	Moderate	Total
Marked	5	11	16(72.7%)
Moderate	0	5	5(22.7%)
Mild	1	0	1(4.6%)
None	0	0	0
Total	6	16	22

mmHg, 91.8 \pm 8.9 mmHg, 입위에서 131.8 \pm 15.3 mmHg, 89.1 \pm 8.5 mmHg였으며, 제 12주에서는 각각 좌위에서 132.6 \pm 14.0 mmHg, 87.7 \pm 9.5 mmHg, 와 위에서 133.2 \pm 20.2 mmHg, 87.3 \pm 10.5 mmHg, 입위에서 126.8 \pm 13.3 mmHg, 86.8 \pm 8.7 mmHg였다.

이들을 치료전과 치료후로 비교하여 본 결과 기본혈압과 4주 및 12주의 혈압은 수축기 및 확장기 혈압 공히 유의한 하강을 보였다(제 1 도). 그러나 맥박과 체중은 치료전과 치료후 유의한 변화를 보이지 않았다(제 3 표).

2. 강압효과 판정

혈압강하 효과를 판정하기 위한 기준에 따라 분석해본 결과(제 4표) 혈압이 현저히 하강한 예가 16명(72.7%), 중등도 하강이 5명(22.7%), 약간하강 1명(4.6%)이었으며 불변은 1례도 없었다. 중등도 하강 이상만 보더라도 95.4%의 혈압하강을 보였다.

3. 자각증상 및 부작용

치료 시작전 대부분의 환자들이 특별한 자각증상이 없었으며 치료가 끝난 12주후에도 새로운 자각증상의 발생이나 또는 의미있는 부작용은 관찰되지 않았다. 또는 치료전후에 실시한 기본검사에서 전혀 차이를 볼 수 없었다.

고 안

최근 중등도 및 경증 고혈압환자에 있어서도 약물치료가 심혈관계 합병증의 빈도를 감소시킨다고

보고되었으나^{13,14)} 그 이득은 개개인에 있어서의 약물 투여에 의한 불이익내지는 임상적 부작용과 비교되어 평가되어야 한다. 과거 수년간 고혈압치료는 통상 그 첫단계로써 이뇨제를 사용하고 필요에 따라 교감신경차단제나 혈관확장제를 병용하는 방법을 택해왔으나 새로운 약제들의 개발과 더불어 이런 고식적 방법에 변형을 가하여 약물투여에 의한 부작용과 불편을 최소화하고 최대의 혈압강하 효과를 추구하고자 하는 노력이 계속되고 왔다.

ACE inhibitor는 원래 비교적 심한 정도의 신성 고혈압에 사용되었으나¹⁵⁾ 중등도 또는 경증의 본태성 고혈압에 있어서도 thiazide계 이뇨제나 β -수용체 차단제에 못지않은 강압효과를 나타내며 부작용은 오히려 적어 안전하고 효율적인 첫단계 치료제로써 사용될 수 있음이 보고되었다^{16,17)}.

Enalapril은 captopril에 이어 두번째로 개발된 ACE inhibitor로써 장에서 흡수되어 간에서 enalaprilat라는 물질로 변환함으로써 강력한 전환효소 억제작용을 나타내게된다. 강압 효과는 투여 후 1 내지 2시간 후부터 시작되어, 4내지 6시간째에 최대 효과를 나타내며 강압효과는 투여량에 비례하지 않지만 작용지속시간은 투여량에 비례하는 양상을 보인다¹⁸⁾. 투여용량은 2.5mg 내지 50mg까지 1일 1-2회 투여하는데 본연구에서는 저용량의 효과를 알아보기 위하여 1일 10mg을 1회 투여하였다.

Enalapril이 captopril과 다른점은 captopril이 작용발현시간이 빠르고 지속시간이 짧아 심부전의 급성 치료제로 이용될 수 있는 반면 enalapril은 고혈압이나 만성심부전의 장기치료제로 이용될 수 있다는 것이며 또 하나는 enalapril에는 captopril에는 있는 sulfhydryl group이 없어 captopril투여시 나타나는 여러가지 부작용-발적, 미각이상, 백혈구 감소증, 단백뇨 등이 나타나지 않는다는 것이다.

Enalapril의 강압효과에 대해서는 경증 및 중등도의 고혈압 환자에서 단독 투여시에 50%, thiazide계 이뇨제와 병합투여시에 80% 내지 85% 까지 보고된 바^{18,19)} 본 연구에서는 72.7%에서 현저한 하강, 22.7%에서 하강을 보여 95.4%에서 유효한 혈압하강을 보였다. 기립성 저혈압은 관찰되지 않았고 이는 Dunn²⁰⁾ 등의 연구와 일치되는 결과였다.

심박동수의 유의한 변화는 관찰되지 않았는데 이는 이전의 연구 결과들과도 일치하는 소견이며 따라서 enalapril의 강압효과는 cardiac index, 심박

동수 또는 심박출량의 변동없이 전적으로 말초저항의 감소에 의한것임을 알 수 있다²¹⁾.

대부분의 다른 혈압강하제와는 달리 captopril에는 염분 저류효과가 없는 것으로 알려졌는데^{22,23)} 본 연구에서도 체중의 증가는 관찰되지 않음으로써 유사한 효과를 입증할 수 있었다. 이러한 염분 배설 효과는 주로 aldosterone 분비감소에 의한것으로 생각되며 신혈관 확장 및, renin의 신장내 작용에 대한 enalapril의 길항작용도 이러한 natriuretic 효과에 기여하리라 여겨진다. 이론적으로 ACE inhibitor는 aldosterone분비를 억제시킴으로써 체내 포타슘배설을 억제하여 thiazide에 의한 저 포타슘혈증을 완화시킬것이 기대되는데, 실제 thiazide와 enalapril을 병합사용한 경우 통상적인 이뇨제 병합사용시보다 훨씬 혈중 포타슘조절이 용이함이 보고되었다²⁴⁾.

본 연구에서는 부작용으로 인해 투약을 중지한 예는 없었다. Enalapril은 비교적 부작용이 적은 안전한 약으로 알려져 있으며²⁵⁾ 대개는 경하며 일과성으로 현훈, 피로감, 오심, 두통, 설사등이 보고되고 있다.

결 론

경증 및 중등도 고혈압 환자 22명을 대상으로 enalapril 1일 10mg 1회 복용으로 강압효과를 관찰한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 혈압은 좌위에서 수축기혈압 165.2 ± 13.0 mmHg에서 12주후에는 132.6 ± 14.0 mmHg, 확장기혈압 107.1 ± 4.3 mmHg에서 87.7 ± 9.5 mmHg로, 좌위에서 수축기 159.6 ± 17.2 mmHg에서 133.2 ± 20.1 mmHg로, 확장기 100.0 ± 8.4 mmHg에서 87.3 ± 10.5 mmHg로, 입위에서 수축기 153.2 ± 13.9 mmHg에서 126.8 ± 13.3 mmHg로, 확장기 101.8 ± 7.3 mmHg에서 86.8 ± 8.7 mmHg로, 유의한 혈압하강을 보였다 ($p < 0.005$).

2) 치료전후의 맥박은 1분에 68.7 ± 7.9 회에서 65.5 ± 6.9 회로 체중은 66.0 ± 7.6 kg에서 65.5 ± 6.7 kg으로 의미있는 변화를 보이지 않았다($p > 0.1$).

3) 혈압강화 효과를 판정하는 기준에 따라 평가한 결과 현저히 하강(72.7%), 중등도 하강(22.7%)로 95.4%의 환자가 중등도 이상 혈압하강을 보였으며 약간하강한 1예가 있었고 불변은 없었다.

4) 전예에서 의미있는 부작용의 발생은 없었으며 치료전후의 기본검사에서 변화 발견할 수 없었다.

References

- 1) Dollery CT : *Does it matter how blood pressure is reduced ? Clin Sci* 61 : 413S-420S, 1981
- 2) Oliver MF : *Risk of correcting the risk of coronary disease and stroke with drug. N Engl J Med* 306 : 297, 1982
- 3) Holland OB, Nixon SV, Kuhnert L : *Diuretic induced ventricular ectopic activity. Am J Med* 7 : 762-768, 1981
- 4) Hollifield JW, Slaton PE : *Thiazide diuretics, hypokalemia and cardiac arrhythmias. Acta Med Scand* 647 : 67-73, 1980
- 5) Medical Research Council Working Party on Mild to moderate Hypertension : *Ventricular extrasystoles during thiazide treatment : Substudy of MRC Mild Hypertension Trial. Br Med J* 287 : 1249-1253, 1983
- 6) Flamenbaum W : *Metabolic consequences of antihypertensive therapy. Ann Intern Med* 98 : 875-880, 1983
- 7) Cutler R : *Effect of antihypertensive agents on lipid metabolism. Am J Cardiol* 51 : 628-631, 1983
- 8) Biollaz J, Brunner HR, Waeber B, Gavras H : *Antihypertensive therapy with MK-421 : Angiotensin II renin relationship to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. Journal of Cardiovascular Pharmacology* 4 : 966-972, 1982
- 9) Chrysant SG, Brown RD, Kem DC, Brown JL : *Antihypertensive and metabolic effects of a new converting enzyme inhibitor, enalapril. Clinical Pharmacology and Therapeutics* 33 : 741-746, 1983
- 10) Riley LJ, Vlasses PH, Ferguson RK : *Clinical pharmacology and therapeutic application of the new oral converting enzyme inhibitor. Am Heart J* 109 : 1085, 1985
- 11) Veteran's Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents : *Low dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. Hypertension* 5(Suppl 3) : 131-144, 1983
- 12) Gavras H, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR, Gavras I, Davies RD : *Antihypertensive effect of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor MK-421. Lancet* 2 : 543-547, 1981
- 13) Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension : *Report by the Management Committee. Lancet* 1 : 1261-1267, 1980
- 14) Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group : *Five year findings of the hypertension detection and follow-up program, I reduction in mortality of person with high blood pressure, including mild hypertension. JAMA* 242 : 2562-2571, 1979
- 15) Hodsman GP, Brown JJ, Cumming AM, Davies DL, EAST BW, Lever AF, Morton JJ, Murrarg GD, Robertson JIS : *Enalapril in the treatment of hypertension with renal artery stenosis. Br Med J* 287 : 1413-1417, 1983
- 16) Enalapril in hypertension study group. Enalapril in essential hypertension : *A comparative study with propranolol. Br J Clin Pharmacology* 18(2) : 292, 1984
- 17) Helgeland A, Strommen R, Hagelund CH, Tretli S : *Enalapril, Atenolol, and hydrochlorothiazide in mild to moderate hypertension. Lancet* 19 : 872-875, 1986
- 18) Ferguson RK, Vlasses PH, Swanson BN, Moja-verian P, Hichens M, Irvin JD, Huber PB : *Effects of enalapril, a new converting enzyme inhibitor, in hypertension. Clin Pharmacol Ther* 32 : 48, 1982
- 19) Vlasses PH, Rotmensch HH, Swanson BN, Irvin JD, Lee RB, Koplin JR, Ferguson RK : *Comparative antihypertensive effects of enalapril maleate and hydrochlorothiazide, alone and in combination. J Clin Pharmacol* 23 : 227, 1983
- 20) Dunn FG, Oigman W, Ventura HD, Messerli FG, Korbrin I, Frohlich ED : *Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows*

- regression of left ventricular mass in essential hypertension. Am J Cardiol 53 : 104, 1984*
- 21) Lung-Johansen P, Omvik P : *Long-term hemodynamic effects of enalapril (alone and in combination with hydrochlorthiazide) at rest and during exercise in essential hypertension. J Hypertension 2(Suppl 2)49-56, 1984*
 - 22) Brunner HR, Gavras H, Waeber B, Textor SC, Turini GA, Wauters JP : *Clinical use of an orally acting converting enzyme inhibitor. Hypertension 2 : 558, 1980*
 - 23) Hollenberg NK : *Renal hemodynamics in essential and renovascular hypertension. Influence of captopril. Am J Med 76 : 22, 1984*
 - 24) Sassano P, Chatellier G, Amiot AM, Alhence-Gelas F, Corvol P, Menard J : *A double-blind randomized evaluation of converting enzyme inhibition as the first-step treatment of mild to moderate hypertension. J Hypertension 2(Suppl 2) : 75-80, 1984*
 - 25) McFate Smith W, Kulaga SF, Moncloa F, Pingeon R, Walker JF : *Overall tolerance and safety of enalapril. J Hypertension 2(Suppl 2) : 49-56, 1984*