

Captopril(Capril®)의 강압효과에 관한 임상연구

한림대학교 의과대학 내과학교실
이 영 · 고영박 · 유규형

= Abstract =

A Clinical Study on the Hypotensive Effect of Captopril(Capril®)

Yung Lee, M.D., Young Bak Koh, M.D., Kyu Hyung Ryu, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Background : A clinical trial was done to evaluate the antihypertensive efficacy and side effects of captopril(Capril®), an angiotensin converting enzyme inhibitor, in patients with mild to moderate essential hypertension.

Methods : Captopril was given 25-50mg a day to 46 patients(mean age : 51.3 ± 8.9 years, 21 males and 25 females) for 8 weeks.

Results : The blood pressure dropped significantly in 2 weeks and well maintained throughout 8 weeks of study period($p < 0.01$). The mean pressure drop was 14.4/8mmHg at 8 weeks without any changes of heart rate. The blood pressure was not dropped in 13 cases(28.3%). There were no significant changes in CBC, urinalysis and blood chemistry(sugar, lipids, electrolytes, creatinine, protein, albumin, AST and ALT) during this trial. The side effects were observed in 20 cases(43.5%). The most frequent was cough(19 cases, 41.3%) and the others were dysgeusia, dry eyes and edema in each respectively.

Conclusion : Captopril(Capril®) monotherapy with 25-50mg a day regimen was effective in patient with mild to moderate essential hypertension, but somewhat high episodes of cough were observed in this trial.

KEY WORDS : Essential hypertension · Captopril.

서 론

고혈압은 심혈관계와 신장에 합병증을 초래하므로 개인의 생활을 크게 위협하는 대부분은 원인 불명이면서도 소수의 다양한 원인을 가지고 있는 만성질환이다. 현재 원인 불명인 경우가 90% 이상이므로 합병증을 예방하기 위해서는 원인을 알 수 있는 소수의 예를 제외하면 장기간에 걸친 비 약물 및 약물 치료가 필요하다.

현재까지 알려진 강압제는 다수로서 장기간에 걸친 치료에 따른 부작용이 발생하므로 부작용이 적고 효과적인 강압제의 개발이 꾸준히 진행되고 있다. 여러 개발된 강압제중 renin-angiotensin계에서 특히 angiotensin converting enzyme(ACE) 차단제가 새로 개발되어¹⁾ 국내^{2,3,4,5,6)} 및 국외^{7,8,9)}에서 임상효과가 있음이 알려졌다. 저자들은 국내에서 개발된 ACE 차단제 captopril(Capril® 보령제약)을 단독 사용하여 강압효과와 부작용을 검토하고자 본

임상 연구를 시도하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 대상환자

1991년 5월부터 1992년 5월까지 한림의대 한강 및 강남성심병원 내과에서 진료한 본태성 고혈압 환자중 70세 이하의 경증 내지 중등도의 본태성 고혈압 환자 46명을 대상으로 하였으며 중증, 이차성 고혈압, 6개월내에 발병한 심근경색증, 신부전(단백뇨, creatinine > 1.5mg%), 간질환, 임신부고혈압환자는 제외하였다.

2. 사용약

Capril®은 보령제약에서 새로 개발한 captopril로서 이미 동등성 실험¹⁰⁾과 임상 연구⁶⁾를 거친 angiotensin converting enzyme(ACE) 차단제를 사용하였다.

3. 방법 및 투약기간

강압제를 사용하지 않았던 고혈압 환자나 2주간 이상 강압제를 중단한 고혈압 환자로서 2주이상 관찰한 후 약을 사용하였다. 투약전, 투약 2주, 6주, 8주에 각각 혈압, 맥박, 체중 및 부작용 유무를 확인하였고, 용량은 초회 1일 12.5mg 2회 사용하기 시작하여 2주에 확장기 혈압이 90mmHg 이하면 이 용량을 계속 사용하였고 그렇지 않을 경우는 1일 25mg을 2회 사용하여 관찰기간 동안 지속적으로 사용하였다. 임상 검사는 투약전과 8주에 일반혈액검사(혈색소, 백혈구) 뇨검사(단백, 세포), 혈액화학검사(혈당, 총단백, 알부민, 총콜레스테롤, Triglyceride, HDL 콜레스테롤, AST, ALT, alkaline phosphatase, Na, K, creatinine)를 시행하였고, 흉부 X-선, 심전도를 전원에서 시행하였다.

4. 결과의 분석

혈압, 맥박, 임상검사소견의 통계처리는 paired t test를 이용하여 비교하였다.

결 과

1. 관찰대상

총 51명중 관찰 기간중 탈락한 5명을 제외한 46

명에서 자료를 분석하였다. 성별로는 남자 21명, 여자가 25명이었고 평균 연령은 51.3(30~69)세였으며 경증고혈압이 28명, 중등도고혈압이 18명이었다.

2. 투약용량

1일 25mg 사용자가 14명이었고 나머지는 1일 50mg을 사용하였다.

3. 강압효과 및 맥박의 변화

8주에 수축기혈압이 14.4mmHg 하강하였고($p < 0.01$), 확장기혈압은 8mmHg($p < 0.01$) 하강하였다. 관찰기간중 투여전후의 혈압 및 맥박의 변화는 Table 1과 같다. 투약전 수축기혈압은 163.2 ± 29.4 mmHg였고, 투여후 2주에 155.9 ± 17.5 mmHg로서 유의하게 감소하였고($p < 0.01$), 6주(151.4 ± 20.4 mmHg) 이후 8주(148.8 ± 17.8 mmHg)까지 지속적으로 감소하였고 8주에 평균 14.4mmHg 감소하였다. 확장기혈압은 투여전 102.6 \pm 7.7 mmHg에서 투여후 2주(96.5 ± 8.5 , $p < 0.01$)부터 유의하게 감소하여 6주(95.3 ± 10.9 mmHg) 이후 8주까지 지속적으로 감소하였고, 8주에 평균 8mmHg 감소하였다. 맥박의 변화는 투여전 분당 76.8 \pm 13로서 투여후 8주까지 변화를 보이지 않았다.

4. 임상검사소견

약물투여전 및 8주에 시행한 검사소견은 Table 2와 같다. 즉, CBC 검사, 뇨검사, 혈청화학검사소견은 변화가 없었으며 HDL cholesterol은 상승하는 경향을 보였으나 유의한 상승은 아니었다.

5. 부작용

가장 빈번한 부작용은 기침으로서 19명(41.3%)이 호소하였으며 여자가 11명 남자가 9명이었다. 이중 13명에서 투약을 중단하였다. 다음은 각 1명이

Table 1. Changes of blood pressure and heart rate with capril monotherapy

	Systolic BP (mmHg)	Diastolic BP (mmHg)	Heart rate (mmHg)
Basal	163.2 \pm 29.4	102.6 \pm 7.7	76.8 \pm 13.0
2week	155.9 \pm 17.5	96.5 \pm 8.5	
6week	151.4 \pm 20.4	95.3 \pm 10.9	
8week	148.8 \pm 17.8	94.6 \pm 9.7	75.6 \pm 9.7

* : $p < 0.01$

Table 2. Changes of hemogram, blood chemistry and electrolytes with capril therapy

	0 week	8th week
Hemoglobin	14.3± 1.3	14.6± 0.8
WBC×10 ³ (/ul)	6.2± 2.7	6.9± 3.2
Glucose(mg/dl)	97.3± 14.9	100.6± 14.3
Creatinine(mg/dl)	0.9± 0.2	0.9± 0.3
Protein(gm/dl)	7.0± 0.4	7.2± 0.5
Albumin(gm/dl)	4.5± 0.3	4.4± 0.4
Cholesterol(mg/dl)	203.1± 56.7	207.4± 35.3
HDL(mg/dl) ¹⁾	43.8± 11.9	52.6± 14.5
Triglyceride(mg/dl)	146.8± 129.3	146.4± 114.8
AST(U/L) ²⁾	18.4± 3.9	18.9± 4.7
ALT(U/L) ³⁾	18.5± 6.9	16.8± 6.9
ALK.P(IU/L) ⁴⁾	141.9± 37.4	142.5± 30.2
Sodium(mEq/L)	142.0± 1.9	14.3± 3.00
Potassium(mEq/L)	4.1± 0.2	4.2± 0.4

1) High density lipoprotein

2) Aspartate aminotransferase

3) Alanine aminotransferase

4) Alkaline phosphatase

Table 3. Adverse reactions

Symptomes	Cases(%)
Coughing	19(41.3 %)
Dysgeusia	1
Dry eyes	1
Edema	1
Headache	1

입맛이 변하거나 안구의 건조함, 부종, 두통을 호소하였다.

고 안

고혈압의 원인으로 renin-angiotenin-aldosterone 계가 주목된 이래 angiotensin-II의 강한 혈관 수축 작용과 aldosterone의 Na 흡수 증가가 혈압을 상승시킨다고 알려지고 있다. 1979년 이후 angiotensin-converting enzyme(ACE)의 차단제로 captopril이 임상에 이용된 이후 혈관수축이 주된 역할을

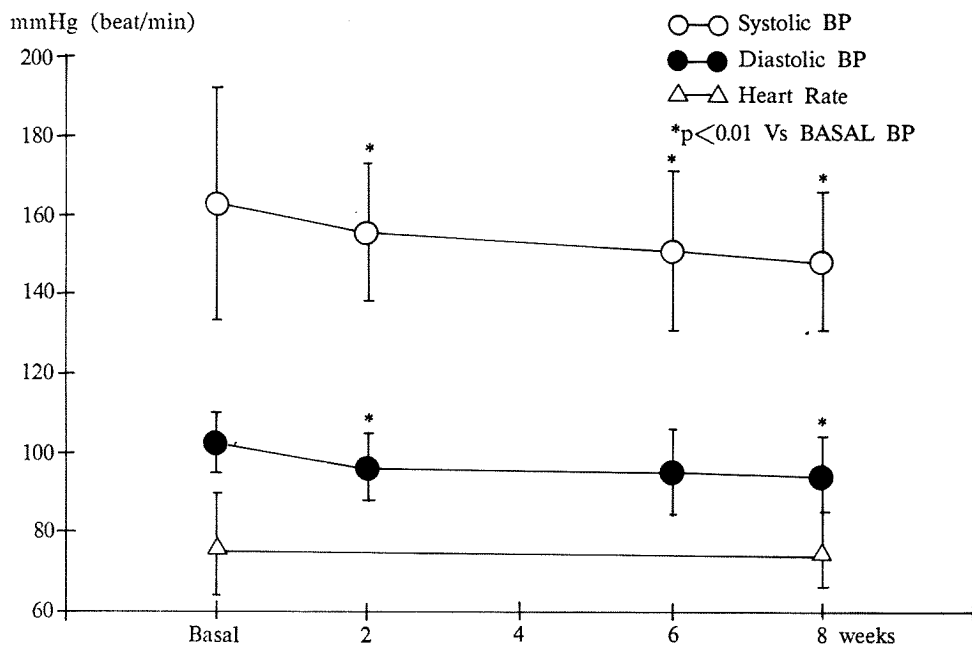


Fig. 1. Changes of blood pressure and heart rate with capril monotherapy.

하는 고혈압에서 이 약제가 효과적임이 알려지게 되었다^{1,11)}.

강압제로서 현재까지 합병증을 예방할 수 있는 약은 이노제와 베타 차단제로 알려지고 있다^{12,13)}. 그러나 이후에 계속된 강압치료에도 불구하고 관상동맥질환의 위험은 일부를 제외하고¹⁴⁾ 감소되지 않고 있음이 알려지고 있는 이래^{15,16)} 이러한 부정적인 결과는 기존의 연구가 이노제를 사용한 때문으로 추측되고 있다. 이러한 시기에 ACE 차단제가 임상효과가 있음이 알려지게 되었다. 그러나 현재까지는 이들 약제가 강압효과는 뚜렷하나 합병증과 사망율을 감소시킨다는 확실한 보고는 아직 없다^{12,17)}. ACE 차단제는 이노제에 의한 전해질 대사, 당대사 및 혈청 지질의 이상을 초래하지 않고 Croog등⁹⁾이 다른 강압제와 비교하여 강압효과 이외에 생활 내용을 호전시킨다고 보고하였고, 고혈압의 대부분의 경우 말초 혈관 저항이 증가되어있기 때문에 이 약제가 강압제로서 칼슘길항제, α 교감 신경차단제 등과 함께 유효함이 인정되었고 강압제의 일차 선택제로 인정을 받게 되었다¹⁸⁾. ACE 차단제의 강압효과는 ① 혈중 renin-angiotensin-II 계의 억제, ② 조직 및 혈관내의 renin-angiotensin 계의 억제, ③ 말초 신경절에서 norepinephrine의 분비 억제, ④ bradykinin과 혈관 확장 prostaglandins의 생성 증가, ⑤ aldosterone 분비 감소나 신혈류 증가로 신장의 Na 흡수 감소에 의한다고 알려지고 있다¹¹⁾. 저자들이 사용한 제제는 보령제약에서 개발한 captopril로서 이미 동등성¹⁰⁾에 관한 연구로서 기존의 captopril과 생체 이용률 및 강압 효과에서 등가성을 보인다고 보고하였고 방등⁶⁾의 고혈압 환자에서의 임상연구에서 강압효과가 우수하다고 보고하였다. 국내에서 여러 보고자들에^{2,3,4,5)} 의하여 captopril(Capril®)의 강압효과도 보고되었다.

강압효과는 송등⁴⁾의 captopril 단독 사용연구 보고에서 수축기혈압이 15.5 ± 14.4 mmHg, 확장기혈압은 11.1 ± 9.5 mmHg 감소하였고 확장기혈압이 66.6%의 예에서 정상화되었다고 하였으며 방등⁶⁾은 수축기혈압은 평균 17mmHg 확장기혈압은 평균 9mmHg 하강하였고 54.5%에서 혈압이 정상화되었고 나머지 예는 이노제를 첨가하였다고 하였다. 저자의 예에서는 수축기혈압이 평균 14.4mmHg,

확장기혈압은 8mmHg 감소하였고, 26예(56.5%)에서 확장기혈압이 90mmHg 이하거나 10% 이상 감소하여서 위의 보고예와 비슷한 결과를 보였다. 임상검사소견은 전 예에서 유의한 변화를 보이지 않았다. 주된 부작용으로 알려진 것은 혈청 K의 상승, 최초 투약시의 저혈압, 신기능 장애 및 angioedema, 만성기침으로서 angioedema는 급성 투약후에 드물게 발생하며 치사율이 크다고 알려져 있다¹¹⁾. 가장 빈번한 부작용은 기침으로서 3~22%의 사용자에서 보고되고 있다. 처음에는 목이 간질거리는 증상으로 시작하여 점차로 마른 기침으로 변한다. 현재까지는 그 빈도가 낮게 보고되고 있는 실정이다. 여성에서 약간 높다고 한다. 발생 기전은 정확히 알려지지 않고 있으나 prostaglandin 합성과 관계가 있고 bradykinin 활성의 증가로 추측되고 있다. 저자의 결과에서 부작용으로 기침을 19명(41.3%)이 호소하였으며 여자가 11명, 남자가 8명이었고 13명(28.3%)은 투약을 중단하였다. 다음은 입맛변화, 안구건조, 부종을 각각 1예에서 호소하였다. 국내의 다른 보고자들에 의하면 기침은 0~23.5%라고 보고하였다. 국외의 보고는 3~22%였다. 초기의 연구 보고에서는 낮고, 최근의 보고에서 점차 높게 보고된 점을 고려하면 저자의 41.3%는 타보고 보다는 높으나 더 자세한 관찰로서 부작용의 인지율이 높다는 보고와 일치한다¹¹⁾.

요 약

연구배경 :

경증 및 중등도의 본태성 고혈압환자에서 국내에서 개발한 ACE 차단제의 하나인 captopril(Capril®)의 강압효과와 부작용의 유무, 일반 혈액 및 생화학적 검사 등을 시행하였다.

연구방법 :

1991년 5월부터 1992년 5월까지 한림대학교 의과대학 한강성심병원과 강남성심병원 내과에서 진료한 경증 및 중등도의 본태성 고혈압환자 46예를 대상으로 1일 25~50mg의 captopril(Capril®)을 8주간 경구투여하고 혈압, 맥박의 변화, 부작용의 유무, 일반혈액 및 생화학적 검사를 시행하였다.

결 과 :

1) 대상환자는 남자 21명, 여자 25명 계 46명으로

평균 나이는 51세였고 경증 28예, 중등도 18예였다.

2) 강압효과는 8주간에 수축기혈압은 163.2 ± 29.4 mmHg에서 148.8 ± 17.8 mmHg로 ($p < 0.01$) 확장기혈압은 102.6 ± 7.7 mmHg에서 94.6 ± 9.7 mmHg로 ($p < 0.01$) 유의하게 감소하였다.

3) 33명(71.7%)에서 강압효과를 보였고 13명(28.3%)에서는 강압효과를 보이지 않았다.

4) 뇨검사, 일반혈액검사, 혈청생화학검사 소견은 투여전후에 변화가 없었다.

5) 부작용은 20예(43.5%)에서 관찰되었고 기침은 19예(41.3%), 입맛변화, 안구건조, 부종을 각각 1예에서 호소하였고 기침으로 13예(28.3%)에서 투약을 중단하였다.

결 론 :

Captopril(Capril®)은 경증 및 중등도의 본태성 고혈압 환자에서 단독 요법으로 강압효과가 우수했으며 그러나 기존의 보고 보다는 기침의 부작용이 많은 빈도로 출현하였다.

References

- 1) Gavras H : *Angiotensin converting enzyme inhibition and its impact on cardiovascular disease. Circulation* 81 : 381, 1990
- 2) 김경수 · 배상철 · 김정현 · 임현길 · 이방현 · 이정균 · 배종화 · 한대석 : *Captopril*의 혈압하강 효과에 대한 임상적 관찰. *순환기* 17 : 527, 1987
- 3) 신원창 · 김기환 · 최석구 · 유원상 : 본태성 고혈압에 대한 *Captopril*(*Capril®*)의 강압효과. *순환기* 18 : 145, 1988
- 4) 송관규 · 박창규 · 오동주 · 노영무 : 경증 및 중등도 고혈압에서 *Captopril* 소량 요법의 강압효과 : 대한내과학회잡지 34 : 226, 1988
- 5) 성천모 · 이재용 · 경춘숙 · 김동찬 · 이수영 · 이계희 · 최상전 · 손 인 · 박성훈 : *Captopril*의 강압효과에 관한 연구. *순환기* 20 : 819, 1990
- 6) 방병기 · 김용수 · 박인석 · 김석영 · 구완서 · 윤영석 · 김영우 : 경도 및 중등도의 본태성고혈압 환자에서 *Angiotensin converting enzyme inhibitor* (*Capril®*)의 치료효과. *최신의학* 33 : 113, 1990
- 7) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents : *Low-dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension*, 1. *Results of a 14-week trial. Arch Intern Med* 144 : 221, 1984

- 8) TOMH Research Group : *A randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. Arch Intern Med* 151 : 1413, 1991
- 9) Croog SH, Leving S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins D, Klerman GL, Williams GH : *The effects of antihypertensive therapy on quality of life. N Engl J med* 314 : 1657, 1986
- 10) 장인진 · 이증복 · 엄재호 · 신재국 · 신상구 · 박찬웅 · 한진석 · 김성권 · 이정상 : *Captopril* 제제의 동등성에 관한 연구. 생체이용률 및 혈장 *angiotensin converting enzyme* 활성도 억제. *순환기* 20 : 452, 1990
- 11) Opie LH : *Angiotensin converting enzyme inhibitors*, p20, New York, Authors' Publishing Hous, 1992
- 12) Alderman MH : *Which antihypertensive drugs-first and why ! JAMA* 267 : 2786, 1992
- 13) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents : *Effects of treatment on morbidity in hypertension : I results in patients with diastolic blood pressres averaging 115 through 129 mmHg. JAMA* 202 : 1208, 1967
- 14) Amery A, Birkenhaeger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, et al : *Mortality and morbidity results from the European working party on high blood pressure in the elderly trial. Lancet* 1 : 1349, 1985
- 15) Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group : *The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension. N Engl J Med* 307 : 976, 1982
- 16) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group : *Risk factor changes and mortality results. JAMA* 248 : 1466, 1982
- 17) The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure : *The fifth report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure(JNC V). Arch Intern Med* 153 : 154, 1993
- 18) 1988 Joint National Committee : *The 1988 report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med* 148 : 1023, 1988