

고혈압 환자에서 Perindopril(Acertil®)의 임상적 효과

전남대학교 의과대학 순환기내과, 안과*, 심장내과**

정명호 · 서정평 · 이명곤 · 박종수 · 안영근 · 박주형 · 정은아

조정관 · 박종춘 · 강정채 · 박영걸* · 강영준**

= Abstract =

The Clinical Effects of Perindopril (Acertil®) on Hypertensive Patients

Myung Ho Jeong, M.D., Jung Pyung Suh, M.D., Myung Kon Lee, M.D.,

Jong Soo Park, M.D., Young Keun Ahn, M.D., Joo Hyung Park, M.D.,

Eun Ah Jeong, R.N., Jeong Gwan Cho, M.D., Jong Chun Park, M.D.,

Jung Chae Kang, M.D., Young Geol Park, M.D.,* Young Joon Kang M.D.**

Department of Division of Cardiovascular Medicine,

Chonnam National University Medical School, Kwangju, Korea

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

Methods : The changes of blood pressure, heart rate, quality of life, clinical laboratory examinations, side effects, electrocardiogram and echocardiographic left ventricular mass were evaluated before and after 4-12mg of perindopril 12 weeks' administration in 25 essential hypertensive patients(mild 10, moderate 8, severe 5, very severe 2 : male 7, female 18 ; mean age 53.1 ± 8.9 years).

Results :

1) After treatment with perindopril alone, blood pressures were lowered markedly in 17(68%), moderately in 5(20%) and mildly in 2(8%) cases. The average of blood pressures of 25 subjects were systolic 173.1 ± 22.8 mmHg and diastolic 105.9 ± 9.5 mmHg before treatment, which were lowered to 125.2 ± 14.9 mmHg and 83.2 ± 9.0 mmHg respectively after 12 weeks($p < 0.0001$).

2) Quality of Life improved markedly in 11(44%) and slightly in 9(36%) cases after perindopril administration.

3) On electrocardiographic follow-up study, three out of five left ventricular hypertrophy with strain, seven out of 13 left ventricular hypertrophy, two out of three ST segment and T wave change and two sinus tachycardia were improved. Echocardiographic left ventricular mass was reduced significantly from 249.4 ± 72.7 g to 202.9 ± 56.3 g after 12 weeks perindopril treatment($p < 0.0001$).

4) Side effects were 5 cases of dry cough and 3 facial flushing.

5) Final Assessment of perindopril effect including hypotensive effect, quality of life, left ventricular mass regression and side effect showed very useful in 16(64%) and useful in 6(24%)

out of 25 subjects.

Conclusion : Perindopril may be an effective initial single antihypertensive agent for the treatment of varying degree of hypertension, especially with left ventricular hypertrophy.

KEY WORDS : Perindopril · Antihypertensive agent · Left ventricular hypertrophy.

서 론

Angiotensin 전환효소 억제제는 항고혈압제로서 고혈압제 치료제중 1차약물로 사용되기 시작하여 강압효과뿐만 아니라 생활의 질적 향상과 함께 좌심실 근질량의 감소를 가져올 수 있다고 알려져 있으며¹⁻⁴⁾, 특히 편측의 신혈관성 고혈압 환자, 당뇨병이나 관동맥 질환을 동반한 고혈압 환자, 통풍이나 고지혈증을 동반한 고혈압 환자 등에서 타항고혈압제보다 효과적으로 사용할 수 있다고 알려져 있다⁵⁾.

특히, 새로 개발된 perindopril은 sulfhydryl group 이 포함되어 있지 않은 2세대 angiotensin 전환효소 억제제로서 부작용이 적고 동맥벽의 구조를 변화시켜 내경 및 탄력성을 증가시키고 심근 비후를 개선시킬 수 있다고 알려져 있다⁶⁾.

이에, 저자들은 전남대학교병원 순환기내과 외래에 내원한 다양한 정도의 고혈압 환자 25예를 대상으로 perindopril을 12주이상 단독 투여하여 혈압과 심박동수, 부작용, 생활의 질, 임상검사 소견, 심전도, 심초음파도 소견 등을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

관찰대상 및 방법

관찰대상은 1992년 8월부터 1993년 8월까지 전남대학교병원 순환기내과 외래에 내원한 환자중에서 3회 이상 반복 측정한 안정시 좌위혈압이 140/90 mmHg 이상인 환자를 대상으로 하였으며, 혈압의 분류는 1992년에 발표된 미국 합동위원회의 기준에 따랐다⁷⁾. 대상고혈압 환자는 경증(1단계) 10예, 중등도(2단계) 9예, 중증(3단계) 5예, 심한중증(4단계) 2예였으며(Table 1), 대상환자의 평균 연령은 53.1±8.9세였고 남자 7예, 여자 18예였다(Table 2).

Perindopril은 단독요법으로 1일 1회 4mg 1정씩

아침에 투여하였으며 2주 간격으로 혈압 및 심박수, 임상증상 및 이학적 소견 등을 관찰하여 강압효과가 충분치 않은 예에서는 4mg씩 증량하였고 최대용량 12mg까지 증량하였고 분복 투여하여 적어도 12주 이상 관찰하였다.

혈압은 좌위에서 10분간 안정후 Korotkoff 법에 의해 측정하였고 제 1 기에서 수축기압을 제 5 기에서 이완기압을 측정하였다. Perindopril 투여전과 12주후에 일반혈액 검사, 뇨검사, creatinine, 총 콜레스테롤과 고밀도 콜레스테롤, aspartate transaminase, 전해질, 심전도 및 심초음파도 등을 검사하였다. 심초음파도는 이면성 심초음파도의 유도하에 M형 심초음파도를 기록하고 좌심실 근질량은 American Society of Echocardiography(ASE) 방법⁸⁾으로 측정하여 비교하였다.

Perindopril 투여전후의 모든 자료는 SPSS/PC+를 이용하여 처리하여 M±SD로 표시하였고 paired t-test로 검정하여 p<0.01인 경우에 유의하다고 판정하였다.

Table 1. Classification of hypertensives studied

Classification	Number
Mild (Stage 1)	10
Moderate (Stage 2)	8
Severe (Stage 3)	5
Very severe(Stage 4)	2
Total	25

Table 2. Age and sex distribution

Age	Male	Female	Total
20-29			
30-39		3	3
40-49	2	2	4
50-59	5	8	13
60-69		4	4
70-		1	1
Total	7	18	25

관찰 성적

1. 혈압 변화

Perindopril 투여후 강압효과의 관정은 수축기압 30mmHg, 이완기압 15mmHg(평균압 20mmHg)이상 감압된 경우를 현저한 감압, 저효(marked fall), 수축기압 20~29mmHg, 이완기압 10~14mmHg

(평균압 13~19mmHg)가 감압된 경우를 적절한 감압, 유효(moderate fall), 수축기압 10~19mmHg, 이완기압 5~9mmHg(평균압 7~12mmHg)가 감압된 경우를 약한 감압, 경효(mild fall), 수축기압 10mmHg, 이완기압 4mmHg(평균압 6mmHg) 이하의 변화를 보인 경우를 불변(no change)로 판정하였다. 이에 따른 perindopril 단독요법의 강압 효과는 경증 7예(70%), 중등도 8예(100%), 중증

Table 3. Hypotensive effects on the severity of hypertension

Blood pressure changes	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Number(%)
Marked fall	4	6	5	2	17 (68%)
Moderate fall	3	2			5 (20%)
Mild fall	2				2 (8%)
No change	1				1 (4%)
Total	10	8	5	2	25 (100%)

Table 4. Blood pressure and heart rate changes before and after perindopril

Case No.	Blood pressure(mmHg)		Heart rate(/min)	
	Before	After	Before	After
1	140/100	130/70	72	60
2	190/110	130/80	70	72
3	188/102	100/80	72	64
4	170/100	130/80	60	66
5	170/120	150/100	70	84
6	155/100	100/70	68	72
7	180/100	130/80	68	71
8	240/100	160/80	68	72
9	200/130	130/90	68	60
10	150/100	120/90	60	60
11	140/90	160/90	102	84
12	160/100	100/70	64	68
13	160/100	120/80	67	65
14	190/120	120/80	75	72
15	180/110	140/100	62	76
16	210/120	130/80	75	72
17	170/110	130/90	90	72
18	170/100	110/80	70	60
19	170/105	110/80	70	64
20	170/100	120/90	93	76
21	150/100	130/80	76	85
22	160/100	130/80	80	62
23	160/100	110/80	72	72
24	195/120	140/100	64	64
25	160/100	120/90	86	74
m±SD	173.1±22.8/105.9±9.50	125.2±14.9/83.2±9.0	73.9±11.3	70.0±7.5

5예(100%), 심한 증증 2예(100%)에서 유효이상의 감압효과를 보여 전체 대상 환자 25예중 88%인 22예에서 유효이상의 감압효과를 보였다(Table 3).

Perindopril 투여전 수축기압은 평균 173.1 ± 22.8 mmHg에서 12주간 perindopril 투여후 125.2 ± 14.9 mmHg, 이완기압은 평균 105.9 ± 9.5 mmHg에서 83.2 ± 9.0 mmHg로 유의하게 각각 감소하였다(각각 $p < 0.0001$, Table 5, Fig. 1).

2. 심박동수 변화

Perindopril 투여전 평균 심박동수는 분당 73.9 ± 11.3 회였고, 12주간 perindopril 투여후 심박동수는 분당 70.0 ± 7.5 회로서 perindopril 투여전후에 심박동수는 유의한 차이는 없었다(Table 5).

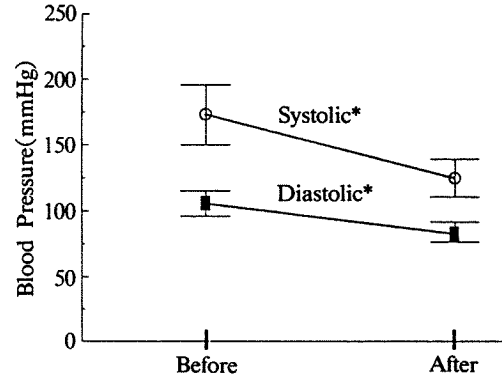


Fig. 1. Change of systolic & diastolic blood pressure before and 12 weeks after Perindopril (* $p < 0.0001$).

Table 5. Change in quality of life

Case No.	General well-being	Physical symptom	Sleep and sexual dysfunction	Total score
1	+	+	0	+2
2	+	+	0	+2
3	+	0	0	+1
4	+	+	+	+3
5	+	+	0	+2
6	+	+	0	+2
7	+	0	0	+1
8	+	+	+	+3
9	+	0	-	+0
10	+	+	+	+3
11	+	0	+	+2
12	+	+	-	+1
13	+	+	+	+3
14	+	+	-	+1
15	+	+	+	+3
16	+	+	0	+2
17	+	+	0	+2
18	+	+	+	+3
19	+	+	+	+3
20	+	+	+	+3
21	+	+	0	+2
22	+	+	+	+3
23	+	+	0	+2
24	+	+	+	+3
25	+	+	+	+3

* + : improved
 0 : no change
 - : worsened

+3 : markedly improved
 +2 : slightly improved
 +1-0 : no change

Table 6-a. Changes of laboratory findings

Case No.	WBC	T-cholesterol	HDL-C	AST
1	7200/8200	220/195	54/48	32/28
2	6700/6900	219/216	64/39	22/22
3	5400/6100	236/230	54/4.	26/17
4	5700/6300	205/181	38/35	26/25
5	9100/6100	172/281	52/44	30/54
6	3100/3200	174/174	50/48	30/28
7	4900/5000	324/228	41/59	30/23
8	9200/4100	141/109	36/24	18/20
9	6000/4200	240/213	40/48	24/22
10	7300/8000	184/162	40/37	25/20
11	7600/7800	219/179	34/42	47/42
12	8500/8700	171/214	54/43	21/19
13	7900/6100	198/185	38/54	18/23
14	6900/4900	231/226	24/35	24/24
15	7400/6400	256/265	35/59	18/22
16	6000/7100	246/230	46/48	19/30
17	6700/8300	357/303	57/56	18/20
18	8200/7800	246/259	32/42	20/24
19	9200/8000	207/151	61/40	25/21
20	6500/4600	161/183	42/43	21/15
21	5100/4500	158/143	49/52	23/32
22	6100/8100	275/179	32/27	28/26
23	4700/4900	201/193	35/25	20/21
24	7900/8300	184/171	57/76	26/26
25	5800/5200	154/135	35/45	16/18
m± SD	6794± 1529/6352± 1629	215± 51/200± 46	44± 10/44± 11	24± 6/24± 8

*WBC : white blood cell(/ul), T-cholesterol : total cholesterol(mg/dl)

HDL-C : high density lipoprotein cholesterol(mg/dl), AST : aspartate aminotransferase(units)

Table 6-b. Changes of laboratory findings

Case No.	Proteinuria(mg/dl)	Creatinine(mg/dl)	Sodium(mEq/l)	Potassium(mEq/l)
1	(-) / (-)	0.7/0.7	148/150	4.3/4.4
2	(-) / (-)	0.6/1.1	144/142	3.8/4.7
3	(-) / (-)	0.7/1.0	148/143	4.4/4.2
4	(-) / (-)	0.8/1.2	142/146	4.1/5.1
5	(-) / (-)	0.8/0.8	146/147	4.1/3.5
6	(-) / (-)	0.8/1.0	142/142	4.6/4.5
7	(-) / (-)	0.8/0.8	146/143	3.8/4.0
8	30 / (-)	0.8/0.9	147/139	4.0/4.2
9	(-) / (-)	0.9/0.9	145/142	4.0/3.8
10	(-) / (-)	0.9/1.3	145/142	4.0/4.1
11	(-) / (-)	0.7/1.0	141/144	4.8/4.0
12	100 / 30	0.7/1.0	144/142	3.8/4.0
13	300 / 30	0.7/1.0	144/145	3.8/4.1
14	(-) / (-)	0.6/0.7	143/145	3.7/3.8
15	(-) / 30	0.7/1.0	139/146	5.1/3.7
16	(-) / (-)	0.6/0.9	149/148	3.9/4.2
17	100 / 30	0.9/1.0	145/140	4.0/4.4
18	(-) / (-)	1.0/1.2	142/141	3.4/4.2
19	(-) / (-)	1.3/1.0	143/142	4.5/4.7
20	30 / (-)	0.8/0.7	143/144	4.5/4.2
21	(-) / (-)	1.4/1.3	144/143	4.0/4.1
22	(-) / (-)	1.3/1.1	140/144	4.5/4.6
23	(-) / (-)	0.8/0.7	141/142	4.0/3.8
24	(-) / (-)	1.0/1.0	144/145	4.0/3.9
25	(-) / (-)	0.9/0.8	140/145	3.5/3.3
m± SD		0.85± 0.21/0.95± 0.18	143± 2.6/143± 2.5	4.1± 0.4/4.2± 0.4

3. 생활의 질(quality of life)의 변화

Perindopril 투여후 생활의 질에 대한 평가는 전반적 안정감, 이학적 소견 및 증상, 수면 및 성기능 장애 등으로 크게 분류하여 호전(+), 불변(0), 저하(-) 등으로 평가하였고, +3인 예를 현저히 호전, +2인 예를 약간 호전, +1과 0인 예를 불변으로 평가하였으며, perindopril 투여후 생활의 질이 현저히 호전된 예는 11예(44%), 약간 호전된 경우는 9예(36%)로서 전체의 80%에서 생활의 질이 개선되었다(Table 5).

4. 임상병리 검사 소견의 변화

Perindopril 투여 직전과 투여후 12주이후에 실시한 말초혈액 검사상 백혈구수는 perindopril 투여전 6,794/ μ l에서 투여후 6,352/ μ l로 유의한 변화는 없었으며, 총콜레스테롤은 perindopril 투여전 215 \pm 51mg/dl에서 투여후 200 \pm 46mg/dl로 감소되었으나 유의한 차이는 없었으며, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 perindopril 투여전 44 \pm 10mg/dl에서 투여후 44 \pm 11mg/dl로 유의한 차이는 없었다. 간기능 검사상 aspartate aminotransferase는 perindopril 투여전 24 \pm 6U에서 투여후 24 \pm 8U로 유의한 차이는 없었다. 뇨단백 검사상 perindopril 투여전 단백뇨를 보였던 5예중 전예에서 감소되었고 1예에서 단백뇨 음성이었으나 30mg/dl의 단백뇨를 보였으나 creatinine은 정상범위였고 4주후 추적검사상 단백뇨 음성으로 되었다. 혈청 creatinine은 perindopril 투여전 0.85 \pm 0.21mg/dl였고, 투여후 0.95 \pm 0.18mg/dl였으나 유의한 차이는 없었고 특별한 증가를 보인예는 없었다. 전해질 검사상 혈중 sodium 농도는 perindopril 투여전 143 \pm 2.6mEq/l에서 투여후 143 \pm 2.5 mEq/l였고 혈중 potassium 농도는 perindopril 투여전 4.1 \pm 0.4mEq/l에서 투여후 4.2 \pm 0.4mEq/l로서 특이한 변화는 없었고 perindopril 투여후 potassium이 5.0mEq/l 이상 증가된 예가 1예이었으나 추적 검사상 정상화 되었다.

5. 심전도 변화

Perindopril 투여전 심전도상 이상 소견을 보였던 22예중 14예(63.6%)에서 perindopril 투여후 호전되었으며, 좌심실 비대 및 strain 형태를 보였던 5예중 3예에서 strain 양상이 소실되었고 좌심실 비

대를 보였던 12예중 7예에서 좌심실 비대 소견이 호전되었고 ST 분절 및 T파의 변화를 보였던 3예중 2예에서 정상으로 호전되었고 동성 빈맥을 보인 2예에서 정상으로 호전되었다(Table 7).

6. 심초음파도상 좌심실근질량의 변화

Perindopril 투여전 ASE 방법으로 측정한 좌심실 근질량이 200g이상이었다던 20예중 perindopril 투여후 19예(95%)에서 좌심실 질량이 감소되었고 전체 대상환자 25예의 좌심실 근질량은 perindopril 투여전 249.4 \pm 72.7g에서 투여후 202.9 \pm 56.3g로 유의하게 감소하였다($p < 0.001$, Table 8, Fig. 2).

Table 7. Electrocardiographic changes before and after perindopril

Case No.	Before	After
1	LVH with strain	HVH
2	LVH with strain	LVH with strain
3	LVH	ST-T change
4	ST-T change	ST-T change
5	LVH	LVH
6	LVH	ST-T change
7	ST-T change	Normal
8	ST-T change	Normal
9	LVH	LVH
10	LVH	ST-T change
11	Sinus tachycardia	Normal
12	LVH	LVH
13	LVH with strain, LAE	LVH
14	LVH	LVH
15	LVH	Normal
16	LVH	ST-T change
17	Sinus tachycardia	Normal
18	LVH with strain	LVH
19	LVH	LVH
20	LVH	Normal
21	LVH with strain	LVH with strain
22	LVH	Normal
23	Normal	Normal
24	Normal	Normal
25	Normal	Normal

*LVH : left ventricular hypertrophy

LAE : left atrial enlargement

ST-T change : non-specific ST segment & T wave changes

Table 8. Echocardiographic left ventricular mass changes before and after perindopril

Case No.	Before perindopril				After perindopril			
	LVIDd	IVST	PWT	LVM	LVIDd	IVST	PWT	LVM
1	6.0	1.3	1.1	378.1	5.9	1.3	1.0	346.2
2	5.5	1.6	1.0	366.1	5.1	1.3	0.9	253.0
3	4.2	1.3	1.0	182.0	3.9	1.2	1.1	172.6
4	5.1	1.2	1.0	253.0	5.2	1.1	0.9	228.3
5	5.1	1.0	1.0	220.7	4.6	0.9	0.9	157.8
6	5.6	1.0	1.0	260.3	4.9	0.9	0.9	176.8
7	3.5	1.2	1.2	155.4	4.6	1.0	1.0	184.2
8	4.0	1.5	1.2	232.6	4.2	1.3	1.0	195.0
9	4.9	1.3	0.9	236.3	4.8	1.2	1.0	228.1
10	5.3	1.1	0.9	236.2	4.7	0.8	0.8	138.5
11	4.8	1.3	1.2	276.0	5.6	0.9	0.9	225.2
12	5.5	1.0	1.0	252.1	5.0	1.0	1.0	213.1
13	5.2	2.2	1.1	478.9	5.0	1.5	1.2	331.2
14	5.2	1.0	1.0	228.4	4.7	0.8	0.8	138.5
15	4.6	1.0	1.0	184.2	4.2	1.0	1.0	157.2
16	5.0	1.0	1.0	213.1	4.6	0.8	0.8	133.0
17	4.8	0.9	0.9	170.4	4.7	0.8	0.8	138.5
18	5.2	1.3	1.3	333.7	5.5	1.1	1.1	288.2
19	5.5	0.9	0.9	217.9	5.5	0.8	0.8	185.6
20	5.1	1.1	1.1	253.0	5.2	1.0	0.9	212.4
21	4.4	1.0	1.0	170.4	4.8	0.9	0.9	170.4
22	4.4	1.3	1.3	254.5	4.9	1.0	1.0	205.7
23	5.2	1.0	1.0	228.3	4.4	1.0	1.0	170.4
24	5.5	0.9	0.9	217.9	5.5	0.8	0.8	185.6
25	5.3	1.0	1.0	236.2	5.3	1.0	1.0	236.2
m±SD	5.00±0.56	1.18±0.28	1.04±0.12	249.4±72.7	4.92±0.48	1.02±0.19	0.94±0.10	202.9±56.3

*IVST : Interventricular septal thickness(cm)

PWT : Posterior wall thickness(cm)

LVIDd : Left ventricular end-diastolic internal dimension(cm)

LVM : Left ventricular mass(g)

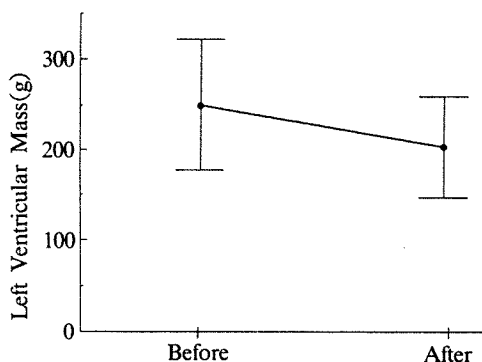


Fig. 2. Changes in echocardiographic left ventricular mass before and 12 weeks after Perindopril(*p<0.0001).

7. 부작용

Perindopril 투여후 가장 많은 부작용은 마른 기침이었고 전체 5예(20%)에서 보였고, 모두 여자 환자에서 발생하였고 그중 1예에서는 심한 마른 기침과 함께 구토증세를 보여 투약을 중단하였다. 그 외에 3예에서 안면홍조를 보였으나 증상이 경하여 투약을 계속할 수 있었고, 피부발진 및 혈관 부종, 구미변화, 신장기능 이상 등의 부작용은 보이지 않았다(Table 9).

8. Perindopril 효과의 최종 판정

Perindopril 투여에 대한 임상 효과의 종합 판정은

Table 9. Side effects after perindopril

Side effects	Number	Percentage
Mild cough	4	16 %
Facial flushing	3	12 %
Severe cough	1	4 %
Total	8	32 %

강압효과의 정도, 생활의 질 개선 정도, 부작용 유무, 좌심실 근질량의 변화 등을 종합하여 판정 하면, 종합점수 +4~+5인 매우 유용(very useful)한 예는 16예(64%), +2~+3인 유용(useful)한 예는 6예(24%), +1인 약간 유용(slightly useful)한 예는 2예(8%), 0 이하인 무용(useless)인 예는 1예(4%)로서, 전체 대상환자의 88%인 22예에서 유용(useful)이상의 종합 임상 효과를 보였다(Table 10).

고 안

Angiotensin 전환효소억제제의 항고혈압 작용기전은 크게 다섯 가지로 분류되고 있으며, 첫째, angiotensin II의 혈중 농도 감소로 혈관을 확장시키고, 둘째, 조직과 혈관의 renin과 angiotensin 체계를 억제시키고, 세째, bradykinin과 혈관을 확장시키는 prostaglandin 형성을 촉진시키고, 네째, 말초신경에서 norepinephrine 분비를 감소시키고, 다섯째, aldosterone 분비의 억제로 인하여 염분저류를 억제시키고 신장혈류를 감소시킬 수 있으나 어떠한 기전이 주로 항고혈압 효과를 유발하고 항고혈압제로서 angiotensin 전환효소 억제제를 일차약으로 투여해야 할 것인가에 대한 이론적 근거는 충분하지

Table 10. Final assessment of perindopril effects

Case No.	Hypotensive effect	Quality of life	Side effect	LVM regression	Total score	Final assessment
1	++	+	—	+	+3	useful
2	++	+		+	+4	very useful
3	++	0	—		+1	slightly useful
4	++	++			+4	very useful
5	++	+		+	+4	very useful
6	++	+		+	+4	very useful
7	++	0	—		+1	slightly useful
8	++	++		+	+5	very useful
9	+	0	— —		-1	useless
10	++	++	—	+	+4	very useful
11		+		+	+2	useful
12	++	0	—	+	+2	useful
13	++	++		+	+5	very useful
14	++		—	+	+2	useful
15	++	++			+4	very useful
16	++	+		+	+4	very useful
17	++	+	—		+2	useful
18	++	++		+	+5	very useful
19	++	++			+4	very useful
20	++	++		+	+5	very useful
21	+	+			+2	useful
22	++	++		+	+5	very useful
23	++	+		+	+4	very useful
24	++	++			+4	very useful
25	++	++			+4	very useful

*+4~+5 : very useful, +2~+3 : useful, +1 : slightly useful, p<0 : useless

LVM : Left ventricular mass

않다⁹⁻¹²⁾.

Captopril이 항고혈압제로 사용된 최초의 angiotensin 전환효소 억제제이며, 초기에는 백혈구 감소증과 신장 기능 장애 등의 문제가 발생하여 사용이 제한되었고 타약제에 반응하지 않는 예에서 주로 사용되었으나⁴⁾, 용량을 감소시키고 부작용을 잘 관찰하면서 사용한 결과, 단일요법제로 고혈압 치료의 일차약으로 사용되기 시작하였다. 본 교실에서 시행했던 임상연구에서도 고혈압 환자에서 투여한 captopril의 임상효과는 80%였으며, 특이한 부작용 없이 안전하게 일차약으로 투약할 수 있었다¹⁾.

1986년도 Croog등의 보고에 의하면 captopril을 복용한 고혈압 환자군에서 methyldopa나 propranolol을 복용한 군보다 생활의 질(quality of life)이 개선되며, 특히 성 기능장애가 적고 일반적인 만족감이 좋고 신경계통의 합병증이 적다고 보고하였다⁴⁾. 본 교실의 captopril 효과의 연구에서는 17%에서 생활의 질이 현저히 호전되었고 40%에서 약간 호전되었으며¹⁾, enalapril 효과의 연구에서는 35%에서 현저히 호전되었고 30%에서 약간 호전되었으나²⁾ perindopril은 44%에서 현저히 호전되었고, 36%에서 약간 호전되어 captopril이나 enalapril에 비해 생활의 질 개선 정도가 높았으나 확실한 생활의 질 평가를 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 장기간의 관찰을 요할 것으로 생각되었다. 본 연구에서는 perindopril 투여시에 88%에서 유효이상의 좋은 강압효과를 보였으며, 본 교실에서 시행했던 captopril과 enalapril의 임상효과를 관찰한 연구와 유사하였다.

Angiotensin 전환효소억제제 투여후 좌심실 비대의 감소에 관한 기전은 확실히 밝혀져 있지 않으나, 혈압 감소에 따른 후부하 감소로 인한 작용 뿐만 아니라 심근의 angiotensin II 수용체 차단효과나 isomyosin의 정상화 및 교감신경 작용의 감소등도 관여하고 있는 것으로 알려지고 있다⁵⁾. Perindopril은 강압효과와 관계없이 동맥벽의 구조를 개선시키고 동맥의 내경을 증가시키고 심근비후 및 탄력성을 개선시키는 효과가 있다고 알려져 있으며¹³⁻¹⁷⁾, 본 연구에서도 심전도상 이상 소견을 보였던 22예중 14예에서 perindopril 투여후 심전도 소견이 개선되었으며 심초음파도상 좌심실 근질량이 증가되었던 20예중 19예에서 좌심실 근질량이 감소되

었으며, 이는 본 교실에서 고혈압 환자에서 captopril과 enalapril을 투여하여 좌심실 근질량이 감소하였음을 보고하였던 1988년도의 연구와 유사한 성적을 보였다³⁾.

최근에 angiotensin 전환효소억제제 투여효과에 대한 연구는 고혈압 뿐만 아니라 만성 심부전증, 심근허혈, 재관류 부정맥, 기절 심근(stunned myocardium), 심실 재구성(ventricular remodeling), 관동맥 성형술 후 재협착(restenosis)등에 대한 효과까지 확대되고 있으며, 특히 허혈성 심장질환에 대한 angiotensin 효과는 nitrate 내성에 관한 효과, 급성 심근 경색증 치료시 재관류 부정맥과 심실류형성이나 국소벽운동 장애시 심실재구성에 대한 효과, 경피적 관동맥 성형술이나 여러 방법의 중재적 관동맥 시술후 재협착에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다^{5,9,10)}.

Angiotensin 전환효소 억제제는 크게 세분류로 나누며 captopril과 같은 sulfhydryl-containing group, enalapril, lisinopril, perindopril과 같은 carboxyl-containing group, fosinopril과 같은 phosphoryl-containing group등 세군으로 나누며, carboxyl-containing group인 perindopril은 지용성이고 신장으로 배설된다¹⁸⁾.

Angiotensin 전환효소 억제제의 부작용은 백혈구 감소증, 신기능 장애, 피부발진, 입맛 소실(ageusia), 혈관부종, 기침, 고칼륨혈증 등이 있으나 sulfhydryl group이 없는 새로운 angiotensin 전환효소억제제는 부작용이 적다고 알려지고 있으며¹⁸⁻²⁰⁾, 본 연구에서도 백혈구 감소증, 신기능 장애, 입맛 소실, 피부발진, 고칼륨혈증 등은 없었으나 마른 기침이 5예에서 나타나 20%의 발생율을 보였으며, 1예에서는 심한 기침 반사를 보여 투약을 중단하였다. 기침은 angiotensin 전환효소 억제제 투여 환자군의 6~25%에서 발생한다고 하였으나 Lees등¹⁹⁾은 perindopril 투여시에 3% 정도만이 기침반사가 발생한다고 하였다. 본 연구에서는 전 대상 환자의 20%에서 기침반사를 보여 비교적 높은 빈도를 보였고 모두 여자환자였다.

본 연구에서 관찰한 perindopril의 가장 많은 부작용은 기침이었으며, 전환효소 억제제 투여후 기침의 유발 기전은 확실하게 밝혀져 있지 않으나 폐에서 prostaglandin 형성에 의해 유발된다고 하며

sulindac과 같은 비스테로이드 계통의 소염제를 투여하면 기침이 완화될 수 있다고 하나²⁰⁾, 본 연구 대상환자 1예에서는 뚜렷한 효과를 관찰하지 못하여 투약을 중단하였다.

본 연구는 관찰대상 환자의 예가 적고 12주간 비교적 짧은 기간에 임상효과를 관찰하였으며, 향후 보다 많은 예에서 장기적인 임상관찰이 요구되며, 특히 고혈압과 허혈성 심장질환을 동반한 예에서 경피적 관동맥 성형술을 시술받은 경우에 perindopril 투여로 좌심실 기능의 개선 여부와 재협착 예방에 관한 연구를 시행하며 임상효과의 관찰이 더욱 흥미로울 것으로 기대된다.

요 약

연구배경 :

최근에 angiotensin 전환효소 억제제는 고혈압 치료제의 일차약으로 사용되기 시작하였으며, perindopril은 새로 개발된 2세대 angiotensin 전환효소 억제제로서, 본 연구에서는 본태성 고혈압 환자에서 perindopril의 임상적 효과를 관찰하고자 하였다.

방 법 :

다양한 정도의 고혈압 환자 25예(남자 7예, 여자 18예, 평균 연령 53.1 ± 8.9 세 : 경증 10, 중등도 8, 중증 5, 심한중증 2)를 대상으로 perindopril을 단독으로 4~12mg을 12주 이상 투여하였으며, perindopril 투여 전후에 혈압, 심박동수, 생활의 질, 임상병리 검사, 심전도 및 심초음파도, 부작용 발현 등의 변화를 관찰하였다. 다양한 정도의 고혈압 환자 25예(남자 7예, 여자 18예, 평균 연령 53.1 ± 8.9 세 : 경증 10, 중등도 8, 중증 5, 심한중증 2)를 대상으로 perindopril을 단독으로 4~12mg을 12주 이상 투여하였으며, perindopril 투여 전후에 혈압, 심박동수, 생활의 질, 임상병리 검사, 심전도 및 심초음파도, 부작용 발현 등의 변화를 관찰하였다.

결 과 :

1) 강압효과는 22예(88%)에서 유효이상의 효과를 보였고 수축기압은 173.1 ± 22.8 mmHg에서 125.1 ± 14.9 mmHg, 이완기압은 105.9 ± 9.5 mmHg에서 83.2 ± 9.0 mmHg로 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.001$).

2) 생활의 질의 변화는 전체 대상 환자의 80%

에서 생활의 질이 개선되었다.

3) 심전도상 변화는 perindopril 투여전 심전도상 이상 소견을 보였던 22예중 14예(63.6%)에서 perindopril 투여후 개선되었다. 심초음파도상 좌심실 근질량이 증가되었던 20예중 perindopril 투여후 19예(95%)에서 좌심실 질량이 감소되었다.

4) 부작용은 마른 기침 5예(20%)와 안면홍조 3예등이었다.

5) 고혈압 환자에서 perindopril의 임상효과를 강압효과, 생활의 질, 부작용, 좌심실 질량등으로 평가한 결과 매우 유용 16예(64%), 유용 6예(24%)로서 88%에서 유용이상이었다.

결 론 :

Perindopril 1일 4~12mg의 단독요법은 좋은 강압효과를 나타내고 생활의 질을 개선시키고 비교적 적은 부작용으로 좌심실의 질량도 감소시킬 수 있음을 알 수 있었다.

References

- 1) 정명호 · 신순철 · 양승진 · 박상진 · 김승관 · 조정관 · 박종춘 · 강정채 : 고혈압 환자에서 *captopril* 효과에 관한 임상적 연구. 순환기 18 : 239-250, 1988
- 2) 정명호 · 신순철 · 양승진 · 박상진 · 김승관 · 조정관 · 박종춘 · 강정채 : 고혈압 환자에서 *enalapril* 효과에 관한 임상적 연구. 순환기 17 : 539-549, 1987
- 3) 정명호 · 신순철 · 양승진 · 박찬형 · 조정관 · 박종춘 · 강정채 · 박옥규 : Angiotensin 전환효소 억제제 투여후 고혈압성 심근 비대의 감소율의 연령군간의 차이. 순환기 18 : 605-612, 1988
- 4) Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, Klerman GL, William GH : The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med* 314 : 1657, 1986
- 5) 배종화 · 강홍선 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 : 본태성 고혈압 환자에서 *perindopril*의 강압효과 및 안전성에 관한 연구. 순환기 21 : 337-341, 1992
- 6) Opie LH : *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*. Authors' Publishing House. New York. 1992
- 7) Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure : *The 5th Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*.

Arch Intern Med 153 : 154, 1993

- 8) Wallerson PC, Derereux PB : *Reproducibility of echocardiographic left ventricular hypertrophy in Hypertension. Hypertension*(Suppl II) : II 65-68, 1987
- 9) Kaplan NM : *Clinical Hypertension. Fifth edition, 236-243, Baltimore, Williams & Willkins, 1990*
- 10) Kaplan NM : *Management of Hypertension. Fifth edition, 110-115, Durant, Essential Medical Information System, Inc., 1993*
- 11) Beevers DG, Mac Gregor GA : *Hypertension in practice. London, Martin Duniz, 1987*
- 12) Braunwald : *Heart Disease. 4th edition, 852-874, philadelphia WB, Saunders, 1992*
- 13) Levy B, Michel JB, Salzmann JL, Azizi M, Poitven P, Camilleri JP, Safar M : *Arterial effects of angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular and spontaneously hypertensive rats. J Hypertension* 6 : 823, 1988
- 14) Levy B, Michel JB, Salzmann JL, Azizi M, Poitven P, Safar M, Camilleri JP : *Effect of chronic inhibition of converting enzyme on mechanical and structural properties of arteries in rat renovascular hypertension. Cir Res* 63 : 227, 1988
- 15) Gosse P, Grellet J, Bonoron S, Tariossel L, Besse P, Eall-Occhio M : *Effects of perindopril on left ventricular hypertrophy, coronary blood flow and mechanical performance of papillary muscle in renovascular hypertensive rats. Clin Exper Hypertension* 9 : 1899, 1987
- 16) Asmar RG, Journo HJ, Lacolley PJ : *Treatment for one year with perindopril : effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. J Hypertens* 5 : 833-839, 1988
- 17) Asmar RG, Pannier B, Santoni JP : *Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. Circulation* 78 : 941-950, 1988
- 18) Luccioni R, Frances Y, Gass R : *Evaluation of the dose-effect relationship of a new ACE inhibitor(perindopril) by an automatic blood pressure recorder. Eur Heart J* 9 : 1131-1136, 1988
- 19) Lees KR, Reid JC, Scott MG : *Captopril versus perindopril : A double-blind study in essential hypertension. J Human Hypertension* 3 : 17-22, 1989
- 20) Mc Ewan JR, Choudry NB, Fuller RW : *The effect of sulindac on the abnormal cough reflex associated with dry cough. J Pharmacol Exp Ther* 225 : 161-164, 1990