

본태성 고혈압에 대한 Imidapril의 강압효과 및 마른기침 발현율에 대한 고찰

영남대학교 의과대학 내과학교실

홍그루 · 배준호 · 전대진 · 박종선 · 신동구 · 김영조 · 심봉섭

Antihypertensive Effect and Safety of Imidapril on the Patient with Essential Hypertension

Gue Ru Hong, Jun Ho Bae, Dae Jin Jun, Jong Seon Park
Dong Gu Sin, Young Jo Kim, Bong Sup Shim

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea*

- Abstract -

Imidapril(Tanatriil®), a newly developed ACE inhibitor, has been used to treat hypertension and congestive heart failure. This study was designed to assess the antihypertensive effect and safety of Imidapril(Tanatriil®) in patients with essential hypertension.

5-10mg of imidapril(Tanatriil®) was administered once a day in 30 patients with essential hypertension and followed up for 8 weeks. We tested the drug's effectiveness, safety, and the incidence of imidapril induced dry coughs.

After 8 weeks of treatment with imidapril, 76.2%(16/21) of patients showed lowered blood pressure and 47.6% showed normal blood pressure. The overall incidence of adverse effects was 33.3%(7/21), and among these adverse effects, dry cough was shown in only 9.5%.

Thus, we concluded that imidapril(Tanatriil®) is as safe and effective as other ACE inhibitors, especially with imidapril showing very little incidence of dry cough compared to other ACE inhibitors.

Key Words: Imidapril, ACE inhibitor, Cough

서 론

안지오텐신 전환효소 억제제 (이하 ACE inhibitor) 는 안지오텐신 II의 생성을 억제하여 혈압을 강하시키는 약제로 혈압강하 효과 이외에도 심근 재구조화, 심부전 개선, 동맥경화 발현 억제작용 등 다양한 임상적 효과가 있어 최근 처방빈도가 점차 증가하는 추세이다(유원상 등, 1997). 현재까지 ACE inhibitor는 Captopril, Lisinopril, Cilazapril, Fosinopril 등 많은 종류가 개발되어 있다. 이러한 다양한 제제들이 비슷한 강압효과와 안정성을 인정받고 있지만, 부작용으로 마른기침이 빈번하여 환자의 순응도가 떨어지는 결점이 있다. 하지만 최근 개발된 ACE inhibitor는 기침발현 빈도나 정도가 낮은 것으로 보고되고 있다(손홍주 등, 1998).

1993년 일본의 Tanabe 제약에서 개발된 염산 Imidapril (Tanatril®) 은 새로운 작용지속형 ACE inhibitor이며 경구 투여 후 생체 내에서 가수분해되어 diacid인 imidaprilat으로 전환되어 작용하며, 강압효과와 안정성이 뛰어나고 enalapril, ramipril 등 종래의 ACE inhibitor보다 마른기침 등의 부작용이 적은 것으로 보고되고 있다(유원상 등, 1997). 염산 Imidapril의 강압효과와 안전성은 다른 ACE inhibitor와 비슷하나 ACE inhibitor의 가장 대표적인 부작용인 기침은 훨씬 적은 것으로 보고되고 있는 바, 소정의 성적을 얻었기에 여러 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1997년 10월부터 1998년 10월까지 영남대학교

의과대학 부속병원 순환기 내과에 내원하여 고혈압이 처음 진단되었거나 진단받은 후에도 강압제 치료를 받지 않았던 환자 중 경증(1기)에서 중증(3기) 본태성 고혈압(JNC-V 분류의거)을 보인 30명 중 최종 분석이 가능한 21명(부작용으로 투약을 중단한 1명 포함)을 대상으로 하였다(Pogue 등, 1996).

투약 전 환자에게 약물의 예상되는 효과 및 부작용의 가능성을 미리 설명해 주었고, 환자의 동의를 얻은 후 본 연구를 시행하였다. 혈압측정은 20분간 안정을 취한 후 좌위 혈압을 적어도 2회이상 연속 측정하여 안정된 2점의 평균치를 취하였으며, 확장기 혈압 120mmHg 이상의 극증 고혈압환자, 이차성 고혈압, 악성 고혈압, 심한 부정맥 환자, 중증 심부전, 협심증 또는 심근 경색의 병력이 있는 환자, 뇌혈관 장애의 병력이 있는 환자, ACE inhibitor에 과민증 및 혈관부종의 병력이 있는 환자, 임신부, 수유부 등은 연구대상에서 제외하였다.

치료 시작 용량은 Imidapril 1일 1회 5mg으로 하였으며, 투약 시작 후 2주, 4주, 8주째 문진을 시행하고, 치료 1기(투약 시작 후 2주) 종료시 충분한 혈압강하효과(평균혈압 13mmHg이상 하강)가 나타나지 않거나, 확장기 혈압이 91mmHg 이상이면 용량을 1일 10mg으로 증량하였다.

혈압강하효과 판정에는 제1군(혈압 하강군), 제2군(혈압 하강경향군), 제3군(혈압 불변군), 제4군(혈압 상승군)으로 네 개의 집단으로 제1군에 속한 경우에 혈압강하 효과군 즉 혈압 하강군으로 판정하였다(표 1). 그리고 수축기압과 확장기압이 일치하지 않을때는 평균 동맥압을 기준으로 판정하였으며 하강기준에 도달하지 못하더라도 혈압이 140/90mmHg 미만인 경우는 제1군으로 판정하였다. 임

Table 1. Categories of antihypertensive response

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Systolic BP	20 or more	-19 ~ -10	±9	+10 or more
Diastolic BP	-10	-9 ~ -5	±4	+5
Mean BP	-13	-12 ~ -7	±6	+7

Mean BP: $(2 \times \text{Diastolic BP} + \text{Systolic BP}) / 3$. BP: Blood Pressure.

Group 1: Mean blood pressure reduced above 12mmHg from baseline mean blood pressure.

Group 2: Reduced blood pressure range (from 12mmHg to 7mmHg).

Group 3: Mean blood pressure reduced below 7mmHg from baseline mean blood pressure.

Group 4: Neither Group 1 nor Group 2 and Group 3.

Table 2. Characteristics of analyzed subjects (n=21)

	Male (n=10)	Female (n=11)	Total
Age (yrs)	50.3 ± 10	55.7 ± 11	54.5 ± 11
DM (%)	1(10)	2(18)	3(14)
Degree of hypertension			
mild (%)	1(10)	2(18)	3(19)
moderate (%)	5(50)	6(54)	11(52.3)
severe (%)	4(40)	3(28)	7(33.0)

DM: Diabetes mellitus.

Table 3. Blood pressure lowering effect with imidapril monotherapy

	Pre -Treatment (mmHg)	Post Treatment (mmHg)	p - value
Systole	174 ± 18	143 ± 12	0.001
Diastole	102 ± 9	88 ± 9	0.001
MAP	131 ± 15	107 ± 9	0.001

Values are mean ± standard deviation. MAP: Mean Arterial Pressure.

상 시험종료 결과 제4군에 속한 환자는 한례에서도 관찰되지 않았다.

투약 전과 8주 이후에 일반 혈액검사와 생화학검사, 요검사, 심전도, 흉부 방사선 촬영, 안저검사 등을 실시하였다. 시험약제와 부작용과의 관련여부는 직접면담을 통해 증상의 유무, 복약기준 준수 여부, 부작용의 발현시기, 심각도 등을 종합하여 판정하였다.

모든 자료의 측정치는 평균 ± 표준편차로 나타내었고, 각 측정인자들은 SPSS/PC+ 통계처리법을 이용한 paired t-test를 이용하였고, 양측검증을 통해 p value가 0.05이하일 때를 통계적으로 의미가 있다고 보았다.

성 적

연구대상자들의 특성

임상시험에 참가한 30명 중 중도 탈락자는 9명이었으며, 이 중 추적관찰이 불가능한 경우가 7명으로 가장 많았으며, 처방이 잘못된 경우가 1명, 중도에 임신을 한 경우가 1명이었다. 최종 분석 가능한 21명은 남자 10명, 여자 11명이었고, 평균 나이는 남자 50.3세, 여자 55.7세로 비슷하였다. 약물 치

료전 평균 좌위 확장기 혈압은 102.5±9mmHg이었고 고혈압 정도는 경도가 3명(19%), 중등도가 11명(52.3%), 중중도가 7명(33.3%)으로 중등도의 환자가 우세한 집단이었다(표 2).

혈압 강하 효과

임상시험 종료시 측정된 확장기 혈압은 88.7 ± 9 mmHg로 평균 하강량은 13.8mmHg이었다. 혈압 강하효과 판정에서 16명이 혈압 하강군으로 분류되어 혈압강하효과는 76.2% (16 / 21)였다. Imidapril 단독 투여로 치료 종료시 정상 혈압(140/90mmHg 미만)을 보인 경우는 10예(47.6%)였다(표 3).

임상증상

대상 환자 중 임상시험에 들어가기 전에 환자들이 느끼는 자각증상은 두통, 흉부 불쾌감, 호흡곤란 등이 있었다. 그 중 두통이 9명(42.8%)으로 가장 많았고, 흉부 불쾌감이 5명(23.8%), 호흡곤란이 2명(9.5%)에서 보였으나, 혈압과의 연관성은 없었다.

Imidapril 투여 기간 중 이러한 자각 증상이 악화되는 경우는 한 명에서도 관찰되지 않았다.

약물과 관련된 부작용

효과 평가 대상에 포함여부에 관계없이 본 임상 시험에 참가한 30명 중 최종 평가 대상자 20명과 부작용으로 투약을 중단한 1명을 포함한 21명의 환자를 평가 대상으로 삼았다.

임상시험 중 나타나는 부작용으로는 마른기침, 두통, 현기증, 오심, 상복부 불편감, 졸리움 등이 있었으며 총 7예에서(33.3%) 부작용이 관찰되었고, 심한 위장관계 불편감을 호소한 한 명을 제외하고는 모두 일상 생활에 불편을 주지는 않는 상태였으며, 시간이 경과할수록 그 정도가 점차로 약해졌다. ACE inhibitor의 가장 흔한 부작용 중의 하나인 마른기침은 모두 2명(9.5%)에서 관찰되었으며, 역시 일상 생활에 영향을 미칠만큼 심각한 상태는 아니었다. 기침 발현시에 같은 용량을 투약하며 경과 관찰 중 2명 모두에서 기침의 빈도가 감소되었다. 투약을 중단한 1예는 원래 위계양을 앓고 있던 환자로 Imidapril 복용 후 심한 오심과 상복부 불편감을 호소하여 투약을 중지하게 되었다(표 4).

임상 검사치의 변화

임상시험을 완료한 20명에 대해 임상 검사치 변동을 분석하였다. 일반혈액검사, BUN/Cr, AST/ALT 등은 치료 전후에 유의한 변화는 없었고, 통계학적으로 유의한 변화가 있었던 검사항목은 혈중 K⁺ 농도로 투약하기 전에는 4.0±0.2mEq/L, 8주간 투약 후에는 4.4±0.4mEq/L로 유의한 차이가(p < 0.012) 있었으나, 정상 범위내에서의 증감 변화를 보인바 임상적으로 특별히 문제가 되지는 않았다. 다른 검사 항목들은 투약 전후에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 5).

고 찰

최근 개발된 염산 Imidapril (Tanatril[®])은 일본의 Tanabe 제약이 개발한 새로운 작용지속형 ACE inhibitor이며 경구 투여후 생체내에서 가수분해되어 diacid인 imidaprilat으로 전환되어 작

Table 4. List of adverse effect induced by imidapril

No.	Sex	Age	Symptom	Degree	Management	Prognosis
1	M	58	Dry cough	mild	observation	improve
2	F	60	Dry cough	mild	observation	improve
3	F	45	Headache	mild	observation	disappear
4	M	52	Dizziness	mild	observation	disappear
5	F	53	Somnolence	mild	observation	disappear
6	F	47	Nausea	mild	observation	improve
7	M	57	Nausea	moderate	stop medication	improve

Table 5. Changing of the laboratory data according to medication

	Baseline	Post medication	p - value
WBC (K/uL)	7.12 ± 1.50	6.89 ± 1.65	NS
Eosiniphil (%)	3.12 ± 3.0	2.78 ± 2.5	NS
Glucose (mg/dL)	105.30 ± 24.2	103.50 ± 21.2	NS
BUN (mg/dL)	15.90 ± 3.2	15.50 ± 3.1	NS
Creatinine (mg/dL)	1.13 ± 0.1	1.08 ± 0.1	NS
AST (U/L)	26.40 ± 7.5	28.50 ± 4.6	NS
ALT (U/L)	30.00 ± 13.1	28.30 ± 8.9	NS
K ⁺ (mEq/L)	4.05 ± 0.17	4.42 ± 0.40	0.012

Values are mean ± standard deviation.

NS: Non Specific.

용한다. imidapril에 관해서는 임상 제 1상 시험에 이어 초기 pilot시험 및 혈압일중 변동시험이 실시되었으나 안정성에 별 문제가 없으며 1일 1회 투여로 충분한 강압효과가 있음이 증명되어 왔다(유원상 등, 1997; 손홍주 등, 1998). 또 여러 연구자들에 의해 순환 혈액량이나 심박출량의 변동없이 말초혈관저항의 유의한 감소와 신장소울의 경도증가, 사구체여과치의 유의한 증가, 신혈류량의 증가경향이 보고되었고, 혈당치에 영향이 없으며 혈청지질이나 아포단백에도 영향이 없다고 보고되었다(김재연 등, 1997).

본태성 고혈압에 대한 지적용량과 유효성 및 안정성 검토를 목적으로 한 후기 제 2상 개방시험에서는 1일 1회 단독투여로는 5-20mg/day, thiazide계 이뇨제와의 병용에서는 2.5-20mg/day의 용량 점증법으로 평가한 바 76.6%의 유효율을 보여 기존의 ACE inhibitor에 견줄만한 유효성과 안정성이 인정되었다. 또한 본태성 고혈압환자를 대상으로 하여 Enalapril과의 비교시험으로 실시한 제 3상 임상시험에서는 유효성, 안정성 면에서 동등하였다. 그리고 이상을 기반으로 우리나라에서 1995년에 실시한 단독 제 3상 임상시험에서도 강압효과는 87%, 정상화율은 60%로 그 유용성이 입증된 바 있다(이근주 등, 1998).

본 임상시험에서도 Imidapril 단독요법의 혈압강하효과 76.2% (16/21)와 최종 분석 시 혈압 정상화율 47.6% (10/21)로 저자들과 같은 약제를 투약하여 김재연 등(1997)이 보고한 혈압강하효과(87%), 혈압 정상화율(61%)과 비교할 때 약간 낮은 성적을 보이지만 약물 치료 종료시 측정된 수축기압/이완기압은 본 연구에서 143.4/88.8mmHg, 김재연 등(1997)의 연구에서 140/91mmHg로 유의한 차이가 없었다. 그러나 Losartan과 Fosinopril을 가지고 비교 연구한 박대균 등(1998)의 보고에서 설정한 혈압하강 기준에 따라 본 임상 시험 결과를 비교할 경우 Losartan과 Fosinopril 그리고 Imidapril이 각각 69.4%, 68.1%, 81.8%로 Imidapril이 더 우수한 혈압하강효과를 보여 주었다.

ACE inhibitor에 의한 마른기침은 Knaben(1983), Sesoko 등(1985)의 보고 이래 그 발생기에 관하여 많은 가설이 제안되었으나 아직도 합의에 이르지 못하고 있다. 그 중 몇몇 주장들을 보면 bradykinin이 bronchial airway의 지각신경을

감작시켜 기침이 생긴다는 설(Fox 등, 1996) bradykinin과 substance P가 유발한 priming에 의한 설(Murata 등, 1995), bradykinin과 tachykinin이 기도에 축적되어 구심성 미주신경의 c fiber를 자극하는데 이들이 기침반사를 항진시킨다는 것들이다(Tomaki 등, 1996).

ACE inhibitor에 의한 마른기침의 빈도는 보고자, 약의 종류에 따라 큰 차이가 있으며 0.7%에서 25%에 이른다(Ito 등, 1995; Semple, 1995). Imidapril에 의한 마른기침 발현율은 0.9-13.0%로 공개시험에서는 3.7%였으며, 개발회사인 Tanabe사의 자료에 따르면 832명 중 2.8%였다. 본 연구에서는 총 평가 대상자 21명 중 2명(9.5%)에서 마른기침이 발생하였으며, 같은 용량을 계속 투여 시 증상의 악화는 관찰할 수 없었다.

ACE inhibitor의 종류에 따른 마른기침의 빈도 차이는 ACE에 2개의 작용부위가 있어 Imidapril의 경우 C domain에 친화성이 있어 Angiotensin I이 Angiotensin II로 전환되지 못하여 승압작용이 저지되어 강압되며(Ramsay 등, 1995; Wongtim 등, 1996) 동시에 bradykinin은 N domain에서 분해됨으로 기침이 생기지 않는다는 가설을 내고 있다(Amdersson 등, 1994; Ebihara 등, 1996). ACE inhibitor에 의한 마른기침에 대한 대책으로 이노제의 병용, Indomethacin (prostaglandin 합성 억제제) 투여, bradykinin receptor 길항제의 사용과 angiotensin II AT₁ 길항제 (Losartan) 등이 거론되고 있으나 임상적으로 정립되지 못하고 있는 실정이다(Yesil 등, 1994; Olsen, 1995).

결론적으로 새로운 ACE inhibitor인 Imidapril은 다른 ACE inhibitor와 비슷한 강압효과와 안정성을 보이며, 특별히 심각한 부작용을 보이지 않고, 그 중에서도 특히 마른기침 발현 빈도는 9.5%로 기존에 보고된 다른 ACE inhibitor에 비해 현저히 낮았으며, 그 정도가 미미하여 감량없이 계속 투여가 가능했다.

요 약

1993년 일본의 Tanabe 제약에서 개발된 염산

Imidapril (Tanatril[®])은 새로운 작용지속형 ACE inhibitor이며 강압효과와 안정성이 뛰어나고, 마른기침 등의 부작용이 다른 ACE inhibitor 보다는 적은 것으로 보고되고 있다.

1997년 10월 6일부터 1998년 12월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 순환기 내과에 내원하여 고혈압이 처음 진단되었거나 진단받은 후에도 강압제 치료를 받지 않았던 환자 중 경증(1기)에서 중증(3기) 본태성 고혈압(JNC V 분류의거)을 보인 30명중 최종분석이 가능한 21명(부작용으로 투약을 중단한 1명 포함)을 대상으로 하였다.

임상시험 종료 시 측정된 확장기 혈압은 88.7±9mmHg로 평균 하강량은 13.8mmHg이었다. 혈압 강하효과 판정에서 16명이 혈압 하강군으로 분류되어 혈압강하효과는 76.2%(16/21)였다. Imidapril 단독 투여로 치료 종료시 정상 혈압(140/90mmHg 미만)을 보인 경우는 10명(47.6%)이었다. 임상시험 중 나타나는 부작용으로는 마른기침, 두통, 현기증, 오심, 상복부 불쾌감, 졸리움 등이 있었으며 총 7명에서(33.3%) 부작용이 관찰되었고, 심한 위장관계 불편감을 호소한 한 예를 제외하고는 모두 일상 생활에 불편을 주지는 않는 상태였으며, 시간이 경과할수록 그 정도가 점차로 약해졌다. ACE inhibitor의 가장 흔한 부작용 중의 하나인 마른기침은 모두 2명(9.5%)에서 관찰되었다.

새로운 ACE inhibitor인 Imidapril은 다른 ACE inhibitor와 비슷한 강압효과와 안정성을 보이며, 특별히 심각한 부작용을 보이지 않고, 그 중에서도 특히 마른기침 발현 빈도는 9.5%로 다른 제제에 비해 현저히 낮았으며, 그 정도가 미미하여 감량없이 계속투여가 가능했다.

참 고 문 헌

김재연, 정성욱, 김형우, 노승현, 유호준, 최석구, 유원상: 본태성 고혈압에 대한 Imidapril의 임상효과. 인제의학 18(1): 39-46, 1997.

박대균, 이명복, 채인호, 이무용, 이홍자, 김효수, 김철호 등: 로자탄 대 포시노프릴의 고혈압 환자들에서 항고혈압 효과, 안전성 및 내약성의 비교. 순환기 28(1): 15-26, 1998.

손홍주, 강기혁, 장원식, 류호준, 최석구, 유원상: 본태성 고혈압 환자에서 24시간 활동 혈압과 T/P Ratio를 이용한 Imidapril의 약효평가. 대한고혈압학회지 4(1): 14-18, 1998.

유원상, 최진우, 류호준, 최석구, 고행일: Imidapril에 의한 마른 기침의 발현빈도에 관한 검토. 대한고혈압학회지 3(1): 47-52, 1997.

이근주, 김병욱, 류호준, 최석구, 고해일, 유원상: 본태성 고혈압에 대한 Imidapril의 강압효과 및 안정성에 대한 임상 연구. 대한고혈압학회지 4(1): 19~23, 1998.

Amdersson RQ, Persson K: ACEI and their influence on inflammation, bronchial reactivity and coughing. Eur Heart J 15 (Suppl C) 52-56, 1994.

Bbihara T, Sekizawa K, Ohru T: ACEI and danazol increase sensitivity of cough reflex in female guinea pig. Amer J Resp Crit Care Med 153: 812-816, 1996.

Fox AG, Lalloo UG, Bolvisi MG: Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerve: a mechanism for ACEI cough. Nature Medicine 2(7): 814-817, 1996.

Ito K, Itok K, Sawaka Y: Toxicodynamic analysis of cough and inflammatory reactions by ACEI in guinea pig. J pharma Exp ther 275: 920-925, 1995.

Knaben JM: Tickling cough due to captopril. Ned. Tijdschr. Geneesk 127: 1306-1311, 1983.

Murata T, Matsumoto Y, Kashida T: Difference among ACEI in potentiating effects on bradykinin-induced microvascular leakage in guinea pig airway. Jap J pharm 9(2): 111-118, 1995.

Olsen CG: Delay of diagnosis and empiric treatment of ACEI induced cough in office practice. Arch Family Med 4: 525-528, 1995.

Pogue VA, Ellis C, Michel J, Francis CK: New staging system of the fifth Joint National Committee report on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-V) alters assessment of the severity and treatment of hypertension. Hypertension 28(5): 713-718, 1996.

Ramsay LE, Yeo WW: ACE inhibitor, angio-

- tensin II antagonist and cough The Losartan Cough Study Group. *J Human Hypert* 9 suppl 5: S51-54, 1995.
- Simple PF: Putative mechanism of coughing after treatment with ACEI. *J Hyper* 13 suppl 13: S17-21, 1995.
- Sesoko S, Kaneko Y: Cough associated with the use of captopril. *Arch Int Med* 145: 1524-1529, 1985.
- Tomaki M, Ichinos M, Miura M: ACEI induced cough and substance P. *Thorax* 51: 199-201, 1996.
- Wongtim S, Chareonlap P, Mognued S: Methacholine inhalation challenge in patients with chronic cough induced by ACEI. *J Med Assoc Thailand* 79: 166-170, 1996.
- Yesil S, Yesil M, Bayata S: ACE inhibitors and cough *Angiology* 45: 805-808, 1994.