의약품 시판후 조사의 연구방법 개발에 관한 연구

— Angiotensin 전환효소 억제제의 부작용을 중심으로 —

김영식 · 조홍준¹⁾ · 송윤미²⁾ · 서홍관³⁾ · 최현림⁴⁾ · 서학은 · 조경환⁵⁾
김영주⁶⁾ · 신호철 · 박은숙⁷⁾ · 황인홍⁸⁾ · 이정권⁹⁾ · 안윤옥¹⁰⁾

= Abstract =

Postmarketing Surveillance for Cough Associated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

Young Sik Kim · Hong Jun Cho · Yun Mi Song
Hong Gwan Seo · Hyun Rim Choi · Hag Eun Suh
Kyung Hwan Cho · Young Joo Kim · Ho Cheol Shin
Eun Sook Park · In Hong Hwang
Jung Kwon Lee · Yoon Ok Ahn

Korean Postmarketing Surveillance Research Group

Background : Angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitors are becoming increasingly used in the treatment of hypertension. Although they are generally well tolerated, they have been implicated in the occurrence of cough. To estimate the incidence and features of cough resulting from the use of ACE inhibitor a multicenter postmarketing surveillance study was carried out.

Method : To ascertain cough associated with ACE inhibitors usage, we followed regularly the hypertensive patients with the use of ACE inhibitors at the interval of 2, 4, 8, 12 weeks. A total of 348 patients, 18,031 person-days, at 11 clinics were observed from February 1992 to October 1992. The incidence patterns of cough were analysed using Kaplan-Meier method.

Results : Follow-up periods in 11 clinics ranged from 777 to 3,367 person days and median days per person ranged from 25 to 79.5. The proportion of uncensored cases at each clinic were found in various percentages from 29.2 to 67.6. The 12-weeks cumulative incidence of cough in women(36.0% ; 95% CI 31.0~41.0%) was higher than that in men(19.3% CI 15.2~23.4

이 연구는 보건사회부 1992년도 신약개발연구지원사업의 연구비로 이루어졌음.

제 4 상 임상시험 연구회

¹⁾울산의대 가정의학교실 ²⁾서울대교병원 가정의학과 ³⁾인제의대 가정의학과 ⁴⁾경희의대 가정의학과

⁵⁾고대의대 가정의학교실 ⁶⁾지방공사 인천병원 ⁷⁾가톨릭의대 가정의학과 ⁸⁾한림의대 가정의학과

⁹⁾한양의대 가정의학과 ¹⁰⁾서울의대 예방의학교실

교신저자 : 김영식, 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 가정의학교실 서울시 송파구 풍납동 388-1,
138-040

%). Dry cough was unrelated to age, smoking and alcohol habit, and dose of ACE inhibitor. The incidence of cough associated with the use of enalapril(men 32.5%, women 48.1%) was higher than that associated with the use of captopril(men 8.7%, women 25.6%). The incidence of withdrawal due to cough in women(17.7%) was higher than that in men(8.2%). Side effects other than cough included headache(7.5%), dizziness(6.3%), nausea(2.5%), fatigue(2.5%), rash(1.3%), diarrhea(1.3%), pruritus(1.3%), loss of libido(1.3%), palpitation(1.3%), and flushing(1.3%).

Conclusion : Multicenter study is sine qua none for postmarketing surveillance, which needs in advance the concrete study protocol for the sake of valid evaluation of inter-center variation of study results. The 12-week cumulative incidence of cough as 19.3% in men and 36.0% in women.

KEY WORDS : Postmarketing surveillance · Angiotensin converting enzyme inhibitors · Cough.

서 론

Angiotensin 전환효소 억제제인 Captopril과 Enalapril등이 불응성고혈압 환자 또는 기타 강압제에 의한 부작용이 있는 환자에서 사용되어 강압효과가 좋은 것으로 보고되었으며¹⁾, 그후 고혈압환자의 초치료로서 이들 약물의 단독요법으로도 강압 효과가 좋을 뿐 아니라 부작용도 많지 않아 생활의 질을 개선시킬 수 있는 강압제로 보고되어 이들 약물에 대한 관심이 증가하게 되었다²⁾. 최근들어 병원에 내원하는 고혈압 환자에게 Angiotensin 전환효소 억제제의 단독요법이 널리 사용하게 되었는데, 실제 임상에서 많은 환자에게 투여해본 결과 기침을 유발하는 사례가 자주 보고되었으며³⁾, 이들 약물 투여시 발생하는 기침으로 인하여 약물투여를 중지해야 하는 것 외에도 기침에 대한 불필요한 임상검사등을 초래하기도 하였다. 그러나 아직까지 국내의 약전에는 Enalapril에 대해서는 부작용으로 기침이 명시되어 있으나 captopril에 대해서는 부작용으로 기침이 등재되어 있지 않은 실정이며, 외국의 약전에서는⁴⁾ captopril투여시 1.1%, Enalapril투여시 2.4%에서 기침을 유발한다고 보고하고 있다. 그러나 최근 보고된 외국 문헌에 의하면 Enalapril 투여시 기침발생율이 투여환자중 20%에 달하며 이로 인해 약물을 중단하는 사례는 10%에 이른다고 하였다^{5,6)}. 국내 문헌에서도 투여환자의 10%에서 기침이 발생했으며 이로 인해 투여환자의

3.3%에서 약물투여를 중단했다고 보고한 바 있다⁷⁾. 이와같이 Angiotensin 전환효소 억제제 투여에 의한 부작용으로 나타나는 기침의 발생율이 기존에 알려져 있는 것보다 상당히 높게 나타나고 있으므로 체계화된 전향적 연구를 통해서 각종 부작용 중 특히 기침의 발생율을 조사하고 이와 관련된 요인을 밝혀내어 이들 약물 투여시 처방지침을 제시하여야 할 필요성이 대두되는 바이다. 더우기 국내에서는 이제까지 시판후 조사(Post-marketing Surveillance, PMS)라고 불리우는 제 4상 임상연구가 거의 없었다. 그러나 국내에서도 신약 개발을 위한 각종 연구와 이를 뒷받침할 수 있는 각종 임상시험 방법론의 개발 또한 중요하다고 하겠다⁸⁾. 따라서 본 연구의 목적은 Angiotensin전환효소 억제제를 재료로하여 다기관 협동을 통한 시판후 조사 방법론을 개발하고, 아울러 Angiotensin 전환효소 억제제 투여시 나타나는 기침의 발생율과 이와 관련된 각종 요인을 밝히고자 시도되었다.

연구대상 및 방법

1. 연구기관 및 연구진 구성

서울의대 예방의학교실과 서울중앙병원, 서울대학교병원, 인제대부속백병원, 경희의료원, 고대구로병원, 고대안암병원, 지방공사 인천병원, 강남성모병원, 여의도성모병원, 강동성심병원, 한양대부

속병원등 11개 병원 가정의학과가 연구기관으로 참여하였다. 연구대상자가 10명 미만인 3개 기관은 최종 분석시 연구기관에서 제외하였다. 연구조직은 책임 연구자가 전체 연구를 총괄하고, 5인의 연구 실행위원회를 구성하여 조사표 개발 및 연구추진 일정등을 결정하였고, 각 연구기관 연구자와의 연락 및 연구진행 상황의 점검 등 모니터링 역할은 1인의 선임 연구자가 담당하였으며, 각 기관에서 연구자들은 주로 연구계획에 따른 자료수집 업무를 수행하였다.

2. 연구 대상자 선정

대상자 선정기준(Inclusion criteria)은 ①약물치료가 필요하다고 판단되는 본태성 고혈압 환자중에서 Angiotensin 전환효소 억제제(Enalapril, Captopril)를 사용하는 환자, ②해당 병원에 방문한 초진환자, ③가정의학과 외래환자로 제한하였으며, 연구대상자로부터 제외기준(Exclusion criteria)은 ①1992년 2월 1일 이전에 이미 Angiotensin 전환효소 억제제를 사용한 환자, ②Angiotensin 전환효소 억제제 사용을 거부하는 환자로 하였다.

3. 연구기관 및 연구대상수

1992년 2월 1일부터 1992년 10월 31일까지 상기 병원에 방문하여 최초로 Angiotensin 전환효소 억제제를 투여받은 고혈압 환자 348명을 연구대상으로 하였다. 이중 남자는 147명, 여자는 201명이었다. 연령별로는 39세 이하 38명, 40~54세는 156명, 55세 이상이 154명이었다. 이들의 병원별, 성별, 연령별 분포는 표 1과 같다.

4. 약물 투여방법 및 조사내용

가능하면 Angiotensin 전환효소 억제제 단독투여를 원칙으로 하였고, 효과가 없거나 중증의 고혈압 환자에서는 용량을 증가하거나 다른 강압제를 함께 투여하였으며, 강압제 이외에 함께 복용하고 있는 약물의 내용 및 용량도 자세히 기록하였다.

대상자 모두에게 고혈압의 유병기간과 강압제 복용상태, 천식, 심부전, 만성폐쇄성 폐질환, 관절염 등의 병력을 조사하였고, 강압제 이외의 약물 복용상태와 음주, 흡연 등도 조사하였다. 이학적 검사로 체중, 신장, 맥박수를 측정하였으며, 임상검사로 심전도, 흉부 X-ray, 혈중 Creatinine을 측정하였다.

5. 추적 관찰

최초 약물투여 후 2, 4, 8, 12주에 추적 관찰하였으며, 부작용등으로 투여 중단시 중단후 2, 4, 6주 후 부작용의 소실 유무를 추적조사하였다. 혈압은 간호사나 의사가 수혈압계로 측정하였으며, 환자는 최소한 5분동안 휴식을 취한 후 앉은 자세에서 시행하였다. 확장기혈압은 Korotkoff 제 5심음을 기준으로 하였다.

6. 조사대상 부작용 및 부작용에 대한 정의

모든 연구기관 연구자들이 확인하도록 조사표에 인쇄된 부작용의 항목은 기침, 오심, 현기증, 두통, 피로감, 발진, 설사, 미각이상, 혈관부종 등이었으며, 그외의 부작용은 필요시 별도로 기록하도록 하였다. 부작용의 정의는 약물투여 이전에는

Table 1. Sex and age distribution of study subjects

Hospital	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	Total
Sex												
Male	24	32	4	8	3	9	11	23	3	14	16	147
Female	37	13	26	10	9	15	14	13	16	27	21	201
Age(yr)												
<40	3	10	2	1	0	0	3	6	1	9	3	38
40-54	37	22	12	6	8	13	6	14	9	11	18	156
55≤	21	13	17	11	4	11	16	16	9	21	16	154
Total	61	45	30	18	12	24	25	36	19	41	37	348

Table 2. Distribution of follow-up period, median follow-up day per person and proportion of uncensored cases by hospital

Hospital	Follow-up period (person day)	Median follow-up days per person(day)	Proportion of uncensored cases(%)
A	3,367	63.5	55.7
B	777	39	40.0
C	1,784	59.5	50.0
D	1,068	60.5	61.1
E	2,237	79.5	66.7
F	1,058	25	29.2
G	2,049	37	40.0
H	1,368	46	44.4
I	1,679	68	52.6
J	853	39	39.0
K	1,791	64	67.6
Total	18,031		49.4

없던 증상이 약물 투여후 발생하는 것으로써 정의하였으며, 약물 투여 중단 후 없어지는 것으로 확인하였다. Angiotensin 전환효소 억제제의 단독 요법이 아닌 경우 부작용에 관한 인과 관계를 밝히는데 어려움이 있으므로 약제별로 나누어 자료를 분석하였다.

부작용중 기침의 정의는 ①객담이 없는 마른기침 ②동반되는 상기도 감염이 없을것, ③7일 이상 지속되는 기침 ④약물 투여전에 없던것이 투여후 발생한 경우 ⑤약물 투여전에 기침이 있었던 환자에게 투여후 기침이 악화된 경우 ⑥기침발생시 약물투여 중단으로 기침이 소실되는 경우로 하였다.

7. 자료분석방법

기침의 부작용 발생율은 PC-SAS 6.04를 이용하여 Kaplan-Meier 방법으로 산출하였으며, 대상환자들의 특성에 따른 부작용 발생율의 차이는 Log-rank 방법으로 검정하였다.

결 과

1. 추적기간 및 추적 완료율

연구대상자 전체의 총 추적기간은 18,031인일이었고, 병원별 추적기간은 777-3,367인일이었으며,

Fig. 1. Kaplan-meier analysis of the cumulative incidence of cough during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor by sex.

병원별 대상자 1인당 추적일수의 중앙값은 25~79.5일이었다. 병원별 추적 완료율도 29.2~67.6%로 다양하게 나타났다.

2. 약물 투여후 기침발생율

대상자중 남자에서의 기침발생율은 2~4, 4~8, 8~12주에 각각 5.9%, 12.3%, 19.3%였고, 여자에서는 같은 기간에 각각 12.4%, 25.8%, 36.0%로 나타나서 여자에서 유의하게 기침발생율이 높게

나타났으며($P<0.01$) (그림 1), 연령에 따른 기침 발생율은 유의한 차이가 없었다($P>0.05$) (표 3).

약제별 기침발생율을 살펴보면 Captopril을 투여한 남자환자에서의 기침발생율은 2~4, 4~8, 8~12주에 각각 1.5%, 3.4%, 8.7%로 나타났고, 여자환자에서는 같은 기간에 각각 5.4%, 14.7%, 25.6%로 나타났다. 반면에 Enalapril을 투여한 남자환자에서 같은 기간에 각각 11.7%, 24.0%, 32.5%로 나타났고, 여자환자에서는 같은 기간에 각각 20.7%, 38.5%, 48.1%로 나타나서 Captopril을 투여한 경우보다 남녀 모두 기침발생율이 유의하게 높게 나타났다($P<0.01$) (표 3, 그림 2).

약제별 용량에 따른 기침 발생율을 비교한 결과

유의한 차이가 없었으며($P<0.05$), 흡연 및 음주 습관에 따른 약물투여후 기침발생율도 유의한 차이가 없었다($P<0.05$) (표 3).

3. 약물 투여후 기침발생에 의한 투약중단을

대상자중 남자에서의 기침발생에 의한 투약중단율은 2~4, 4~8, 8~12주에 각각 3.4%, 5.5%, 8.2%였고, 여자에서는 같은 기간중 각각 6.9%, 11.0%, 17.7%로 나타나서 여자에서 유의하게 투약 중단이 높게 나타났다($P<0.05$) (그림 3).

4. 기침 이외 부작용의 내용 및 빈도

추적조사가 완료된 환자중 Angiotensin 전환효소

Table 3. The cumulative incidence of cough in relation to some selected variables among 348 hypertensive patient with the use of ACE inhibitors

Variables	Male		Female		P value
	No. of patients	Incidence of cough	No. of patients	Incidence of cough	
Sex	126	19.3 %	189	36.0 %	$P<0.01$
Age group					
<40	17	15.2 %	18	27.3 %	NS
40-54	59	13.1 %	80	39.9 %	
55≤	50	30.5 %	91	39.6 %	
Treatment group					
Captopril	73	8.7 %	99	25.6 %	$P<0.01$
Enalapril	53	32.5 %	89	48.1 %	
Dose of ACE inhibitor					
Captopril					
Low	21	5.9 %	20	39.0 %	NS
Middle	42	11.5 %	67	25.8 %	
High	10	14.3 %	12	22.1 %	
Enalapril					
Low	8	43.8 %	7	37.5 %	NS
Middle	28	21.8 %	58	54.3 %	
High	17	41.7 %	24	47.1 %	
Smoking					
Smoker	38	11.2 %	5	20.0 %	NS
Non-smoker	78	17.1 %	170	38.8 %	
Alcohol					
Drinker	77	22.3 %	33	46.7 %	NS
Non-drinker	36	18.2 %	133	36.4 %	

*NS : not significant

Fig. 2. A. Kaplan-meier analysis of the cumulative incidence of cough in male patients during treatment with captopril and enalapril B. Kaplan-meier analysis of the cumulative incidence of cough in female patients during treatment with captopril and enalapril.

Fig. 3. Kaplan-meier analysis of the cumulative discontinuation events due to cough during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor by sex.

억제제만 단독으로 투여받은 80명에서 기침이외의 부작용으로는 두통 6명(7.5%), 현기증 5명(6.3%), 오심 2명(2.5%), 피로감(2.5%), 피부발진 1명(1.3%), 설사 1명(1.3%) 등으로 나타났다. 그외 예상치 못했던 부작용으로는 소양증, 성욕감퇴, 심계항진, 안면홍조 등이 각각 1명씩 있었다. 다른 강압제와 복합치료 받은 환자군에서 단독치료군보다 두통과 피로감의 부작용이 다소 흔하게 나타났다(표 4). 강압제 이외의 약물과 함께 Angiotensin 전환효소 억제제를 투여받은 41명에서는 두통과 오심이 3명(7.3%), 현기증, 피로감, 피부발진, 설사, 소양증, 하지무력증, 안구동통, 근육통, 복통 및 구내건조증이 각각 1명씩(2.4%) 나타났다.

5. 기침발생 이외의 약물투여 중단사유

추적조사 완료된 172명중 효과가 없어서 중단한 경우가 13명(7.6%)이었고, 피부발진과 두통으로 중단한 경우가 각각 2명(1.2%), 1명(0.6%)씩 있었다.

고 안

시판후 조사라고 불리우는 제 4상 임상시험연구는 신약개발의 마지막 단계이다. 새로운 의약품이 시판되면 그 사용자는 급격하게 증가하고, 또한 다양한 상태의 환자가 사용하게 되기 때문에 이전의 임상연구에서는 발견되지 않았거나 그다지 큰 문제로 되지 않았던 부작용이 주요한 문제로 대두될 수 있다⁹⁾. 시판후 조사를 통하여 심각한 부작용이 나타나서 시판이 중단된 약물도 있으며, 밝혀진 부작용을 개선한 같은 계열의 2세대 약물이 개발되기도 하였고, 부작용과 관련된 논란으로부터 벗어나기도 하였다. 따라서 시판후 조사는 약물의 부작용을 밝힌다고하는 부정적 측면으로 인식되기 쉬운데, 실제로는 약물에 대한 장기간의 효과 추적과 더불어 안정성을 입증하여 우수한 약물을 지속적으로 발전시키고 아울러 부작용을 최소화한 차세대 약물을 개발하게 하는 역할을 한다.

이와같은 시판후 조사에는 자발적 부작용 보고제도, 부작용 발생에 관한 코호트 연구, 진료자료

Table 4. Adverse events in 131 hypertensive patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors(ACE) and other antihypertensive agents

Adverse events	No. of patients(%)				Subtotal
	ACEI only	Multiple treatment group			
		ACEI & diuretic	ACEI & β-blocker	ACEI & calcium antagonist*	
Headache	6(7.5)	4(12.5)	3(37.5)	-	7(13.7)
Dizziness	5(6.3)	2(6.3)	-	1(9.1)	3(5.9)
Nausea	2(2.5)	2(6.3)	-	-	2(3.9)
Fatigue	2(2.5)	2(6.3)	2(25.0)	-	4(7.8)
Rash	1(1.3)	1(3.2)	-	-	1(2.0)
Diarrhea	1(1.3)	-	-	-	-
Pruritus	1(1.3)	-	-	-	-
Loss of libido	1(1.3)	-	-	-	-
Palpitation	1(1.3)	-	-	-	-
Flushing	1(1.3)	-	-	-	-
Anorexia	-	1(3.2)	-	-	1(2.0)
Dysgeusia	-	-	1(12.5)	-	1(2.0)
		32(100)	8(100)	11(100)	
Total	80(100)				51(100)

*Include one case of prazocin

(컴퓨터 자료) 수집, 환자-대조군 연구 등의 방법론이 개발되어 있다¹⁰⁾. 이 중에서 어떤 특정 약품에서의 부작용 발생율을 비교적 단기간에 조사하기 위해서는 다기관 협동을 통한 코호트 연구가 효과적이다. 이와같은 다기관 협동의 코호트 연구 수행시 발생하는 문제점으로는 1)기관에 따른 차이점과 2)추적조사 도중에 탈락되는 사례가 많다고 하는 것이다.

첫째, 기관에 따른 차이점을 나타내는 요인으로는 병원별 환자 특성의 차이, 진료담당 의사의 차이, 진료 시설 및 진료내용의 차이점등을 들 수 있다. 병원별 환자의 특성은 본 연구에서도 표 1과 같이 성별, 연령별 차이가 다양하게 나타났으며, 지역에 따라 환자들의 경제적 여건도 다양하게 나타나고 있다. 따라서 Angiotension 전환효소 억제제와 같이 부작용 발생율이 성별에 따라 차이가 나는 경우는 분석시 항상 남·녀별로 분리하여 각각 분석함으로써 이를 보정하였다. 진료담당 의사에 따른 차이점은 조사하고자하는 각종 병력이나 이학적 검사 및 약물 투여에 따른 관찰방법에 대하여 사전에

통일된 방법으로 조사표를 개발하고, 이에 따를 수 있는 기록방법에 대하여서도 사전에 기준을 마련 하므로써 차이점을 최소화하고자 하였다. 특히 기침에 관한 부작용을 관찰하는데 있어서의 차이점을 제거하기 위하여, 연구방법에 제시된 바와 같이 항목별로 세밀하게 정의하였다. 진료시설 및 내용에 따른 차이점을 최소화하기 위해서는 흉부 X-ray, 심전도 및 혈액 검사등을 통하여 일정 수준의 진료내용을 유지하였으며, 동일한 진료과목을 담당 하는 전문의로 제한하였다.

둘째, 추적조사 탈락률에 따른 문제점으로는 조사 기관별로 추적조사 탈락률이 다양하고, 특히 시판 후 조사에서는 제 3상 임상연구와 달리 환자가 자발적으로 진료를 받고 조사자는 이를 일정기간 추적관찰해야 하므로 추적탈락율이 비교적 높다는 것이다. 따라서 이와 같은 추적조사 실패에 따른 문제점을 최소화하기 위해서는 대상자가 일정수준 이하인 기관은 최종 분석대상에서 제외하였으며, 이와 같은 탈락율을 보정하기 위하여 생존자료 분석기법으로 발생율을 분석하였다.

Angiotensin 전환효소 억제제에 의한 기침발생의 기전은 명확히 밝혀져 있지 않으나, Angiotensin 전환효소 억제제가 기도에서 미주신경의 구심성 C 섬유를 자극하는 bradykinin과 prostaglandin E₂를 증가시켜 이로 인해 기침 반사능의 감수성이 증가된 때문으로 추정되고 있다¹¹⁻¹⁴⁾. 이와 같은 기침은 밤중에 더욱 심하며, 후두에 있는 자극성 수용체의 감수성을 증가시켜 후두 소양증을 일으키기도 한다¹⁵⁾. 따라서 Angiotensin 전환효소 억제제 사용시 이로 인한 기침발생은 당연히 예견되는 것이다.

본 연구에서 Angiotensin 전환효소 억제제 투여후 기침발생율이 남자보다 여자에서 높게 나타났는데, 이는 여자에서 2배가량 높다는 Goulter등¹⁶⁾의 보고 및 Gibson⁵⁾의 보고와도 일치하는 결과이다. 또한 전체적으로 외국의 보고¹⁷⁾보다는 다소 높게 나타났으며, 국내에서 보고된 광등¹⁸⁾, 정등⁷⁾의 결과보다는 상당히 높게 나타났는데, 이는 조사대상의 차이 때문으로 사료된다. 즉 본연구는 다기관 협동연구로 대상수도 충분하였고, 시판후 조사를 위한 연구로서 부작용 발생시 누락되는 사례가 거의 없었기 때문이라고 판단된다. Angiotensin 전환효소 억제제 투여후 기침발생율이 연령에 따라 유의한 차이는 없는 것으로 나타났는데, 이는 Yeo등⁶⁾의 결과와도 일치하는 것이다.

약제별 기침발생율에서는 Enalapril 투여 환자군에서 Captopril 투여 환자군보다 유의하게 높게 나타났는데, 이는 Enalapril의 작용시간이 길기 때문으로 추정되며¹⁹⁾, 이 또한 Coulter등¹⁶⁾의 보고와도 일치하는 결과이다. 약물 용량에 따른 기침발생율은 차이가 없는 것으로 나타났는데 이는 Gibson등⁵⁾의 결과와도 일치하는 것으로서 기침의 부작용이 용량 의존성이 아니라고 하는 것을 뜻한다. 따라서 Angiotensin 전환효소억제제 투여후 지속적인 기침이 발생했을때 투여용량을 감소시키거나 투여횟수를 줄이는 것은 기침발생을 줄이는데는 별로 효과가 없을 것으로 사료된다. 흡연이나 음주 습관과도 무관한 것으로 나타났는데 이 또한 Yeo등⁶⁾의 결과와 일치하는 것이다.

기침 이외의 부작용으로 조사한 8개 항목중 혈관성 부종의 사례는 한명도 없었다. 두통, 현기증,

오심, 피로감, 피부발진, 설사 등은 외국의 보고²⁰⁾와 유사하게 나타났다. 조사전에 예측하지 못했던 부작용으로는 소양증, 성욕감퇴, 심계항진, 안면홍조 등이 있었는데 향후 더 많은 대상자들에서 이들 부작용에 대한 검증이 있어야 하겠다. 부작용으로 약물을 중단한 경우를 제외하고는 대부분의 부작용이 경미하고 일시적으로 나타났다.

Angiotensin 전환효소 억제제 투여후 기침 발생으로 인해 투약을 중단하는 경우도 남자보다 여자에서 유의하게 높게 나타났으며, 전체 기침이 발생한 사례중 투약중단율은 42~49%에 이르는 수준이었다. 이와같이 기침발생으로 Angiotensin 전환효소 억제제 투여를 중단한 경우 대부분 2주 이내 완전히 소실되었다. 따라서 기침발생등을 우려해서 호흡기 질환이 있는 경우 무조건 Angiotensin 전환효소 억제제 투여를 기피할 필요는 없을 것 같다. 기침 이외의 투약중단 사유로는 효과가 없어서 중단하는 사례가 가장 많았고, 그외 피부발진과 두통에 의한 경우도 있었다. 따라서 투약중단 사례를 기준으로 투약지침을 마련한다면 투여개시 3개월이내 심한 기침이 발생하거나 강압 효과가 뚜렷치 않을 때는 다른 종류의 강압제를 바꿔보는 것이 권장될 수 있겠다.

요 약

연구배경 :

Angiotensin 전환효소 억제제인 Captopril과 Enalapril등이 단독요법으로도 강압 효과가 좋을 뿐 아니라 부작용도 많지 않아 생활의 질을 개선시킬 수 있는 강압제로 보고되어 널리 사용하게 되었는데, 실제 임상에서 많은 환자에게 투여해본 결과 기침을 유발하는 사례가 자주 보고되었다. 이에 저자들은 Angiotensin 전환효소 억제제를 재료로하여 다기관 협동을 통한 시판후 조사방법론을 개발하고, 아울러 Angiotensin 전환효소 억제제 투여시 나타나는 기침의 발생율과 이와 관련된 요인을 밝히고자 시판후 조사를 시도하였다.

방 법 :

1992년 2월부터 1992년 10월까지 11개 병원 가

정의학과를 방문하여 Angiotensin 전환효소 억제제를 투여한 고혈압 환자 348명을 연구대상으로 하였다. 이중 남자가 147명, 여자가 201명이었으며, 연령별로는 39세이하 38명, 40~54세 156명, 55세 이상이 154명이었다. 최초 약물투여 후 2, 4, 8, 12주에 추적 관찰하였으며, 기침의 발생율은 PC-SAS 6.04를 이용하여 Kaplan-Meier 방법과 Log-rank 방법으로 분석하였다.

결 과 :

병원별 총 추적기간은 777-3,367인일이었으며, 병원별 대상자 1인당 추적일수의 중앙값은 25~79.5일이었다. 병원별 추적 완료율도 29.2~67.6%로 다양하게 나타났다. 대상자중 남자에서의 기침발생율은 19.3% (95% 신뢰구간 15.2~23.4%)였고, 여자에서는 36.0% (95% 신뢰구간 31.0~41.0%)로 나타나서 여자에서 유의하게 기침발생율이 높았다. 연령, 흡연, 음주습관 및 약물의 용량과 기침발생율과는 관련성이 없었다. Captopril을 투여한 경우 기침발생율이(남자 8.7%, 여자 25.6%) Enalapril을 투여한 경우(남자 32.5%, 여자 48.1%)보다 유의하게 낮게 나타났다($P<0.01$). 대상자중 남자에서의 기침발생에 의한 투약 중단율은 8.2%로 여자의 17.7%보다 낮게 나타났다($P<0.05$).

기침이외의 부작용으로는 두통 6명(7.5%), 현기증 5명(6.3%), 오심 2명(2.5%), 피로감 2명(2.5%), 피부발진 1명(1.3%), 설사 1명(1.3%) 등으로 나타났다. 그외 예상치 못했던 부작용으로는 소양증, 성욕감퇴, 심계항진, 안면홍조 등이 있었다.

결 론 :

Angiotensin 전환효소 억제제 투여시 부작용으로서의 기침발생율은 남자 19.3%, 여자 36.0%로 나타났다. 의약품의 시판 후 부작용조사는 그 특성상 다기관 협동연구로서만이 가능하였으며, 따라서 사전의 면밀한 연구계획수립과 연구방법의 표준화가 필수적으로 요구되었다. 참여기관별로 연구성적의 유의한 차이가 나타났으며 이는 조사대상자의 특성이 다르므로 하여 기인된 현상으로 해석되었다.

References

1) Veterans Administration Cooperative Study Group

on Antihypertensive Agent. *Low-dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. Arch Intern Med* 1984 ; 144 : 1947-1953

2) 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* 1986 ; 314 : 1657

3) Hume AL, Murphy JL, Lauerman SE : *Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. Pharmacotherapy* 1989 ; 9 : 88-90

4) Reynolds JEF : *Martindale The Extra Pharmacopoeia, 29th edition. Pharmaceutical Press, London* 468-469, 478-479, 1989

5) Gibson GR : *Enalapril-induced cough. Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 2701-2703

6) Yeo WW, Ramsay LE : *Persistent dry cough with enalapril : incidence depends on method used. J Hum Hypertens* 1990 ; 4 : 517-520

7) 정명호 · 신순철 · 양승진 · 박상진 · 김승관 · 조정관 · 박종춘 · 강정채. 고혈압환자에서 Captopril 효과에 관한 임상적 연구. *순환기* 1988 ; 18 : 239-250

8) Strom BL, Tugwell P : *Pharmacoeconomics : Current Status, Prospects, and Problems. Ann Int Med* 1990 ; 113 : 179-181

9) 안윤옥. 임상시험의 설계. *한국약학회지* 1989 ; 11 : 1-17

10) Fletcher AP : *Profile of a Large-Scale Cohort Study. Drugs* 1990 ; 40 : S43-47

11) Fuller RW, Choudry NB : *Increased cough reflex associated with angiotensin converting enzyme inhibitor. Br Med J* 1987 ; 295 : 1025-1026

12) Morice AH, Brown MJ, Higenbarram T : *Cough associated with angiotensin converting enzyme inhibition. J Cardiovascular Pharmacology.* 1989 ; 13 : S59-S62

13) Lindgren BR, Rosenqvist U, Ekstrom T, Gronneberg R, Karlbetg BE, Andersson RG : *Increased bronchial reactivity and potentiated skin responses in hypertensive subjects suffering from coughs during ACE-inhibitor therapy. Chest* 1989 ; 95 : 1225-1230

14) Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, Malamani GD, Tinelli C, Salvetti A : *Effects of nifedipine and indomethacin on cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors : a double-blind, randomized, crossover study. J Cardiovascular Pharmacology* 1992 ; 19 : 670-673

- 15) Cichelli AV, Lenchner GS, Promisloff RA, Segal SL : *Enalapril-induced cough*. *Am J Med* 83 : 1009, 1987
- 16) Coulter DM, Edwards IR : *Cough associated with captopril and enalapril*. *Br Med J* 1987 ; 294 : 1521-1523
- 17) Goldszer RC, Lilly LS, Solomon HS : *Prevalence of cough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy*. *Am J Med* 1988 ; 85 : 887
- 18) 곽충환 · 정진홍 · 이형우 · 채성철 · 전재은 · 박의현. 고혈압환자에서 *Enalapril*의 강압효과. *순환기* 1989 ; 19 : 97-103
- 19) Williams GH : *Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension*. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1517-1529
- 20) McAreavey D, Robertson JIS : *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Moderate Hypertension*. *Drugs* 1990 ; 40 : 326-345