

고혈압의 최신 약물치료

Update on Newer Antihypertensive Medicines

박 창 규 | 고려의대 구로병원 심혈관센터 순환기내과 | Chang Gyu Park, MD

Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

Corresponding author: Chang Gyu Park

E-mail: packcg@kumc.or.kr

Received July 13, 2010 Accepted July 26, 2010

Abstract

The majority of hypertensive patients do not achieve target blood pressure for a variety of reasons, including insufficient medication, drug resistance, and noncompliance. There remains a significant need to develop new agents to better control hypertension. Nebivolol is a third-generation β -adrenergic receptor blocker which is very highly cardioselective and has direct vasodilator properties via stimulation of endothelial nitric oxide synthase activity. Aliskiren is the first orally active inhibitor of renin as an antihypertensive agent. It is associated with dose-related falls in blood pressure comparable to other major classes of antihypertensive drugs with a placebo level of side effects. Endothelin is a powerful vasoconstrictor peptide. An endothelin-receptor antagonist such as bosentan significantly lowered blood pressure in patients with essential hypertension. Vasopeptidase inhibitors inhibit neutral endopeptidase and angiotensin converting enzymes, but side-effects such as angio-oedema and cough remain to be overcome. AngQb vaccine in hypertensive patients showed a marked reduction in early morning blood pressure without serious adverse events.

Keywords: Hypertension; Antihypertensives; Drug effects; Rennin-angiotensin system

핵심용어: 고혈압; 최신치료; 고혈압 약물

서론

혈압이 140/90 mmHg 이상이면 약물치료를 권장한다. 당뇨병이나 만성 신질환이 있으면 130/80 mmHg 이상이면 약물치료를 시작한다. 고혈압 약물은 약효가 24시간 지속되어 1일 1회 복용이 가능한 약을 선택한다. 이런 약은 환자의 순응도를 높여주며 혈압변동을 최소화하여 혈압을 지속적으로 부드럽게 조절해 주고 주요한 심혈관 사고와

표적장기 손상을 방지해 준다. 초기 약제의 선택은 현재 강압작용이 효과적이며 안전성이 입증되고 부작용도 비교적 경미한 다음5가지 종류의 강압제를 초기 약제로 선택하고 있다.

① 이노제, ② 베타차단제, ③ 칼슘길항제, ④ ACE 억제제 (Angiotensin-converting enzyme inhibitor), ⑤ 엔지오텐신 수용체 차단제 (Angiotensin II receptor blocker, ARB) 최근에 이 외에 새로운 약제들이 개발되었고 일부는 실제

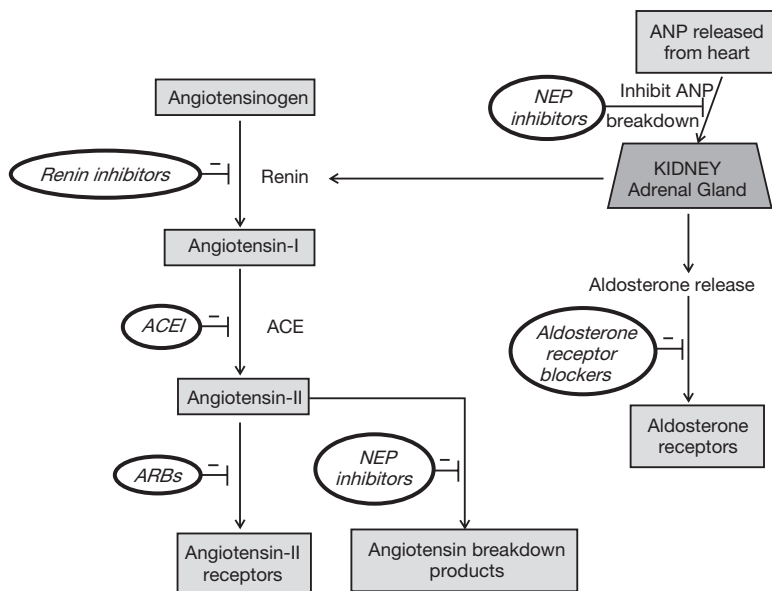


Figure 1. The renin-angiotensin system and the sites of inhibition by renin-inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), aldosterone-receptor blockers, and neutral endopeptidase (NEP) inhibitors. This figure was adapted from the reference 7.

기능 저하시 용량을 줄여야 한다. 강압 효과는 기존의 atenolol, bisoprolol, metoprolol과 비슷한 정도이고[3, 4] ACEIs나 ARBs와 비교해서는 비슷하거나 약간 더 혈압을 낮춘다[5, 6]. 사용 후 혈당, LDL, triglyceride가 약간 상승, HDL이 약간 감소할 수 있는데 모두 유의한 정도는 아니다. 남성에서 발기장애는 보이지 않는다.

레닌 차단제(Direct Renin Inhibitors, DRI)

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)은 고혈압 환자의 가장 중요한 인자다. ACEIs, ARBs, 그리고 aldosterone receptor antagonists들은 여러 RAAS 부분에 표적을 맞춰 개

임상에 사용되고 있기에 이러한 고혈압 약제들에 대한 최신 지견을 정리하고자 한다.

Nebivolol

Nebivolol 은 3세대 베타차단제다. 10년전에 이미 유럽에서 사용되었지만 미국에서는 2007년에 FDA 승인되어 시판이 늦어졌다[1, 2].

Nebivolol은 간에서 대사되며 매우 심장선택성이 강해 기존의 metoprolol에 비해 β_1 수용체 결합능이 4배나 높다. Intrinsic sympathomimetic activity와 세포막 안정화 효과는 없으며 insulin resistance를 증가시키지 않는다. Carvedilol같이 직접적인 혈관확장 작용이 있는데 기전은 다르다. Nebivolol은 혈관내피세포의 nitric oxide synthase 활성을 증가시켜 nitric oxide를 증가시키고 oxidative stress를 감소시켜 혈관내피세포 기능을 호전시킨다.

배설은 소변과 대변 모두 이루어지는데 심한 간기능저하가 있을 때는 사용 금기다. 중증의 신기능 저하와 중등도 간

발된 약제이다(Figure 1)[7].

레닌 차단제(DRI)는 레닌의 효소 작용을 차단함으로써 angiotensin I의 생성을 억제하여 RAAS의 초기 단계를 차단할 수 있다. 초기에 개발된 DRI인 enalkiren은 많은 기대를 했으나, 경구 투여시 흡수율이 낮아 주사제로 사용은 가능하나 경구제로 사용할 수 없었다. 그 이후에 경구제로서 remikiren, zankiren 등이 개발되었으나, 역시 경구 투여시 흡수율이 낮고 반감기가 짧으며 감압효과가 미미하여 고혈압 치료제로서 사용하지 못 하였다[8, 9].

그 후 aliskiren이 고혈압 치료제로 개발되었다. Aliskiren은 비펩타이드로서 경구 투여시 흡수율이 낮지만(2.5% bioavailability), 1-3시간이면 최고혈중농도에 도달하고 반감기가 길며(24시간) 7-8일내에 안정된 혈중농도를 유지한다. 대사되지 않은 채로 주로 대변으로 배설되며, 1% 이내에서 소변으로 배설된다[10]. 투약 중지 후 rebound 현상이 없고 4주 후에도 약물의 신장내 저류에 의해 혈압의 감소를 볼 수 있었다.

강압 효과가 우수하며, 칼슘 통로 차단제와 같은 다른 항

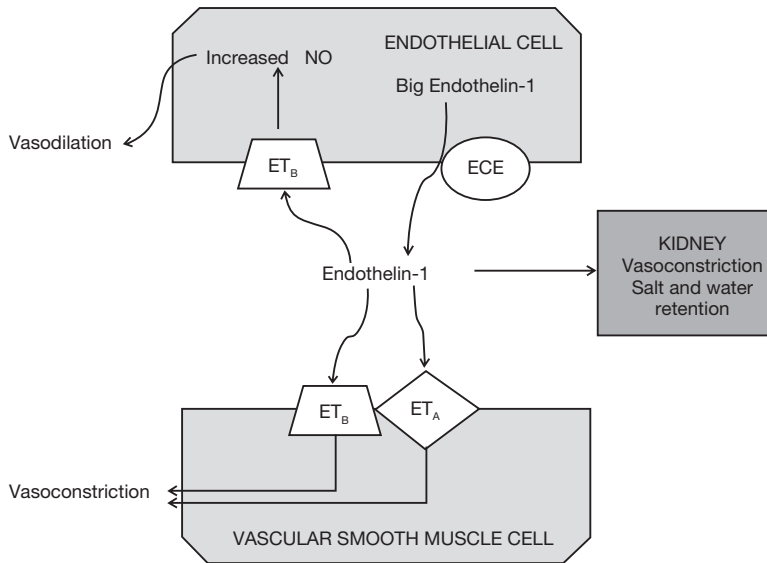


Figure 2. The opposing effects of endothelin on endothelial and vascular smooth muscle cells are shown and are mediated by differential response to endothelin-receptor (ETA and ETB) stimulations. Endothelin-converting enzyme (ECE) is found on endothelial cells and is responsible for conversion of big endothelin-1 to endothelin-1, the predominant form of endothelin. This figure was adapted from the reference 7.

고혈압제와 병용해서 사용할 수 있다. Aliskiren은 2007년 3월에 미국 FDA에서 최초의 레닌 차단제로 승인받았다.

RAAS 차단제 중 ACE (Angiotensin converting enzyme) 차단제(ACEI)는 효과는 좋지만 동아시아인에서 기침의 부작용이 많다. 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)는 기침은 거의 없지만, 혈중 AT II가 증가하여 type 2 AT II receptor를 더욱 자극하여 바람직하지 않은 심혈관계 부작용을 초래할 수 있다. 반면 aliskiren은 RAAS를 초기 단계에서 차단함으로써 AT I이나 AT II의 증가에 따른 심혈관계 부작용을 방지할 수 있을 것이라는 기대를 하고 있다.

Aliskiren은 ARB와 마찬가지로 부작용이 적으며 순응도가 높다. 단, 고용량에서 설사를 일으킬 수 있다. 기타 RAAS 차단제와 마찬가지로 임신 중 사용은 절대금지이다.

Aliskiren의 심부전증에서의 치료 효과와 신장 보호 효과가 발표되었다. AVOID (Aliskiren in the Evolution of Proteinuria in Diabetes) 연구에서는 당뇨병 신증 환자에서 losartan 단독 치료군에 비해서 losartan-aliskiren 병합 투여군에서 소변 알부민 배출률이 20% 감소하는 것을 보고하였다[11].

Endothelin 길항제

Endothelin은 1988년에 혈관내피 세포에서 처음 발견되었다. 21개 아미노산 peptide로 이뤄져 있으며 현재 심혈관계에서 가장 강력한 혈관수축 물질로 알려져 있다[12].

Endothelin은 혈관내피세포에서 분비되는 강력한 혈관 수축제인 동시에 혈관 비후, 염증 및 섬유화 반응을 일으키며, 세포자멸사(apoptosis) 등 고혈압에 의한 합병증의 원인에 관련된다. Endothelin A (ETA)와 endothelin B (ETB)(Figure 2)의 2가지 특정한 수용체에 작용하여 혈관수축 작용을 나타낸다. Bosentan은 1998년에 개발됐는데, ETA와 ETB 수용체 모두를 차단한다. 강압효과는 enalapril과

비슷한 정도이다[13]. 최근의 경구 투여가 가능한 ET 길항제인 darusentan은 ETA 수용체에 선택적으로 작용하는데 ETB 수용체 자극에 의해 혈관확장 효과를 볼 수 있을 것으로 많이 기대되었다. 그러나 darusentan은 고혈압 치료에 있어서는 감압효과가 미약하고, 심부전증 치료에 있어서는 기존의 치료 약제에 부가적인 치료 효과를 증명하는데 실패하였다[14]. 더구나 강압효과가 수분저류에 의해 동반되기 때문에 고용량 이노제 병용투여가 필요한 경우가 많다.

Endothelin 길항제는 고혈압 환자에서 감압 효과 이외에도 심기능 개선 효과와 표적 장기 보호 효과가 기대된다. 또한 endothelin 차단제는 급성관동맥질환에서 재관류 후 관동맥 경련 방지효과, 그리고 재협착 예방효과, 뇌출혈 환자에서 뇌혈관 경련 예방 작용 등이 기대되어 임상 시험이 진행 중이며, 그 결과가 기대되고 있다[15].

Vasopeptidase 차단제

Neutral endopeptidase (NEP)는 zinc-dependent

metallopeptidase로서 natriuresis, 이뇨작용, 혈관작용 및 항증식작용이 있다.

ACE 와 endothelin-converting enzyme (ECE)(Figure 2) 은 모두 zinc metallopeptidase를 가졌는데 NEP는 ACE 와 ECE와 구조 및 기전의 상동성을 지녀 동시에 ACE/NEP 또는 NEP/ECE에 작용하여 시너지 효과를 얻을 수 있는 dual vasopeptidase inhibitors나 ACE/NEP/ECE에 작용할 수 있는 triple vasopeptidase inhibitors를 디자인 할 수 있다[16].

대표적인 약제로 omapatrilat가 있으며 일차적으로는 natriuretic peptide를 비활성화시키는 neutral endopeptidase (NEP)를 차단하면서 동시에 ACE를 차단한다. 따라서 혈중 natriuretic peptide와 bradykinin이 증가함으로써 감압 효과를 나타내게 된다.

이러한 NEP와 ACE의 동시 차단 효과는 혈관 확장작용, 이뇨작용 등 여러가지 유리한 혈역학적인 효과를 나타낸다. 고혈압 환자에서 Renin 활성도(Plasma renin activity, PRA)가 감소하거나 증가된 경우 모두에서 치료 효과를 보인다. 임상 시험에서는 효과적인 감압 효과 이외에도 심부전증 환자의 치료에서는 ACE 차단제의 효과에 버금가는 증상과 혈역학적인 개선 효과를 보였다[17].

그러나 omapatrilat는 심한 혈관성 부종(angioedema)를 일으킨다. 이러한 부작용은 흑인 환자에서 더 빈번히 발생하며, ACE 차단 효과에 따른 bradykinin과 substance P의 증가가 원인으로 생각된다. 현재 omapatrilat는 이러한 부작용으로 인하여 시판이 보류된 상태이다.

AVE7688은 최근에 개발된 vasopeptidase 차단제로서 omapatrilat에 비하여 상대적으로 ACE차단 효과가 강한 반면 NEP 차단 효과가 약한 약제로 omapatrilat의 치명적인 약점인 혈관 부종의 발생이 적은 것으로 알려져 있어서 앞으로 그 귀추가 주목되는 약제이다[18].

Novel Progestins

새로운 progestin인 drospirenone은 알도스테론 수용체 차단제인 17-a spironolactone에서 합성되었다(Figure 1)

[19, 20]. Drospirenone은 항알도스테론과 항남성화 효과를 가졌으며 식염과 수분저류를 줄이므로 hormone replacemant therapy (HRT)에 비해 체중증가와 혈압상승이 적다.

Drospirenone은 경구복용 후 빠르고 완벽하게 흡수 및 대사된다. 1-2기 고혈압에서 drospirenone은 위약에 비해 혈압을 3 mmHg to 5 mmHg 유의하게 낮춘다. 어지럼증이 가장 흔한 부작용으로 복용 환자의 4%에서 나타난다[21].

Hypertension Vaccines

혈압약의 두 가지 문제는 매일 복용해야 하기 때문에 환자가 이를 잘 지키지 않는다는 것과 특히 혈압이 많이 올라가는 아침시간에는 제대로 효과가 나타나지 않는다는 것이다. 실제 혈압약 3년 복용률은 50%를 넘지 못한다[22]. 고혈압백신은 이 두 가지 문제를 모두 해결할 가능성이 있다.

CYT006-AngQb (반감기 4개월)라는 안지오텐신 II백신을 300 ug 투여한 2상 임상연구에 따르면 투약 전보다 14주 뒤 위약 군에 비해 유의하게 주간(ambulatory daytime) 혈압 강하 효과가 있었다. (-9.0/-4.0 mmHg; p=0.015 for SBP, p=0.064 for DBP) 특히 아침 혈압은 수축기혈압이 23 mm/Hg, 확장기혈압이 13mm/Hg이나 크게 떨어졌다[23].

안지오텐신 II 백신(300 ug)의 부작용은 참가자의 약 10%에게서 주사 직후 나타난 가벼운 독감증세가 전부로 심각한 부작용 없이 안전하면서 우수하고 지속적인 혈압 강하 효과를 나타냈다.

기타 새로운 기전의 고혈압 치료제

Potassium channel opener는 혈관확장효과가 있어서 협심증의 치료제로 사용되고 있다. 대표적으로는 nicorandil, pinacidil, cromakalim 등이 있으며, 혈관확장효과가 있어서 강압효과도 기대할 수 있다. 협심증이 동반된 고혈압 환자에서 유용한 감압제로 사용될 수 있다.

Serotonin (5-HT)은 중추 신경계와 말초 신경계의 신경

전달 물질이며, 혈압 조절에 관련한다. Ketanserin은 특이적인 HT2 수용체 차단제이며, 알파 교감신경 수용체 차단 효과도 동시에 가지고 있으므로 효과적인 감압효과가 있으나, 부작용으로 심각한 부정맥을 유발시키는 것으로 알려져서 임상에 사용되지 못하고 있다. Dopamine 촉진제로서 주사제인 Fenoldopam은 D1 수용체를 자극하여 혈관확장을 유발함으로써 혈압감소효과를 낸다.

REFERENCES

- Munzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta adrenergicreceptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1491-1499.
- Manrique C, Giles TD, Ferdinand KC, Sowers JR. Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 369-375.
- Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JL. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomized trial. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 135-140.
- Czuriga I, Rieckansky I, Bodnar J, Fulop T, Kruzsicz V, Kristof E, Edes I. For The NEBIS Investigators; NEBIS Investigators Group. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 257-263.
- Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, Dupont AG, Robertson JL. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomized trial. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 813-819.
- Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1060-1066.
- Wu KC, Gerstenblith S. Update on Newer Antihypertensive Medicines and Interventions. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010, May, 1-11
- Rongen GA, Lenders JW, Smits P, Thien T. Clinical pharmacokinetics and efficacy of renin inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 6-14.
- Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368: 1449-1456.
- Brown MJ. Aliskiren. *Circulation* 2008; 118: 773-784.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-2446.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
- Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 784-790.
- Anand I, McMurray J, Cohn JN, Konstam MA, Notter T, Quiza K, Ruschitzka F, Lüscher TF. Long-term effect of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the endothelin A receptor antagonist trial in heart failure (EARTH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 347-354.
- Kirchengast M, Luz M. Endothelin receptor antagonists-Clinical realities and future directions. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 45: 182-191.
- Daull P, Jeng AY, Battistini B. Towards triple vasopeptidase inhibitors for the treatment of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 247-256.
- Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ. Comparison of vasopeptidase inhibitor omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure. *Lancet* 2000; 356: 615-620.
- Azizi M, Bissery A, Peyrad S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the vasopeptidase inhibitor AVE7688 in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 49-61.
- Drospirenone in HRT? *Drug Ther Bull* 2009; 47: 41-44.
- Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29-38.
- White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979-1984.
- Perreault S, Lamarre D, Blais L, Dragomir A, Berbiche D, Lalonde L, Laurier C, St-Maurice F, Collin J. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1401-1408.
- Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, Sabat R, Pfister T, Ignatenko S, Volk HD, Stocker H, Müller P, Jennings GT, Wagner F, Bachmann MF. Effect of immunization against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet* 2008; 371: 821-827.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 임상에서 사용되기 시작한 고혈압 약제들과 임상연구 중인 새로운 약제들에 대하여 요약 기술하고 있다. 현재까지 많은 고혈압 약제가 개발되어 임상에서 단독 또는 병용요법으로 이용되고 있다. 그러나 처방된 고혈압 약제를 잘 복용하더라도 약 30%에서는 혈압 조절이 적절히 이루어지지 않는다. 또한 고혈압발생의 다양한 원인, 표적 장기 손상의 완화 등을 고려하면 현재 임상에서 사용 중인 약제만으로는 충분하지 못하다. 따라서 새로운 기전의 약제들이 필요하며 필자는 그 작용기전과 함께 기술하고 있다. 이러한 새로운 약제들은 고혈압을 좀 더 잘 조절하고, 고혈압성 표적 장기 손상의 진행을 막거나 호전시키는데 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 이미 임상에서 사용되고 있는 nebivolol 과 direct renin inhibitor 이외에 새로운 약제들의 고혈압 치료에 있어서의 임상적 효용성에 대해서는 더 많은 임상연구의 결과를 기다려야 할 것이다.

[정리: 편집위원회]