

심부전증 환자에서 Valsartan과 Ramipril의 임상적 효과 비교

전남대학교병원 심장센터,¹ 원광대학교 의과대학 순환기내과학교실,² 군산의료원 내과,³
전주예수병원 순환기내과,⁴ 서남대학교 의과대학 내과학교실,⁵ 광주기독병원 순환기내과⁶

이기홍¹ · 정명호¹ · 안영근¹ · 이우석¹ · 정대호¹ · 조정관¹ · 박종춘¹
강정채¹ · 오석규² · 김남호² · 윤경호² · 유남진³ · 문 용⁴
류제영⁴ · 임지현⁴ · 전성희⁴ · 박옥영⁵ · 이승욱⁶ · 강동구⁶

The Comparative Clinical Effects of Valsartan and Ramipril in Patients With Heart Failure

Ki Hong Lee, MD¹, Myung Ho Jeong, MD¹, Young Keun Ahn, MD¹, Woo Seok Lee, MD¹, Dae Ho Jung, MD¹,
Jeong Gwan Cho, MD¹, Jong Chun Park, MD¹, Jung Chae Kang, MD¹, Seok Kyu Oh, MD², Nam Ho Kim, MD²,
Kyung Ho Yun, MD², Nam Jin Yoo, MD³, Yong Moon, MD⁴, Jay Young Rhew, MD⁴, Ji Hyun Lim, MD⁴,
Seong Hee Jeon, MD⁴, Ok Young Park, MD⁵, Seung Uk Lee, MD⁶ and Dong Goo Kang, MD⁶

¹The Heart Center of Chonnam National University Hospital, Gwangju, ²Department of Cardiovascular Medicine,
Wonkwang University School of Medicine, Iksan, ³Department of Internal Medicine, Gunsan Medical Center, Gunsan,

⁴Department of Cardiovascular Medicine, Presbyterian Medical Center, Jeonju, ⁵Department of Internal Medicine,
College of Seonam University, Namwon, ⁶Department of Cardiovascular Medicine, Gwangju Christian Hospital, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: Angiotensin II receptor blocker (ARB) has emerged as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) for the treatment of heart failure. This study aimed at comparing the effectiveness and safety of valsartan with ramipril in patients with heart failure, and these patients were hospitalized at Chonnam National University Hospital, Wonkwang University Hospital, Gunsan Medical Center, Presbyterian Medical Center, Seonam University Hospital and Gwangju Christian Hospital. **Subjects and Methods:** Between March 2005 and March 2007, 82 patients (60.5 ± 12.4 years, 59 males) who complained of class II to IV dyspnea, according to the New York Heart Association (NYHA) classification, and who had low left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 50% were randomly allocated to valsartan or ramipril. After 6 months, the clinical symptoms, vital signs, biochemical tests and echocardiography were compared between the two groups. **Results:** The NYHA class was improved in both groups (the valsartan group: 2.31 ± 0.51 vs. 1.46 ± 0.58 , $p < 0.001$; the ramipril group: 2.21 ± 0.55 vs. 1.61 ± 0.50 , $p < 0.001$). The incidence of cough, as measured by the cough index, was significantly lower in the valsartan group than in the ramipril group ($p = 0.045$). The LVEF was improved in both groups (the valsartan group: $36.4 \pm 8.5\%$ vs. $46.9 \pm 12.9\%$, $p < 0.001$; the ramipril group: $35.1 \pm 8.5\%$ vs. $45.3 \pm 11.2\%$, $p < 0.001$). The improvements of the left ventricular end-systolic dimension ($p = 0.754$) and end-diastolic dimension ($p = 0.998$) were not different between the two groups. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide level was improved in both groups (the valsartan group: 2619.6 ± 4213.5 vs. 995.4 ± 2186.0 pg/mL, $p = 0.012$; the ramipril group: 3267.9 ± 4320.0 vs. 828.1 ± 1232.8 pg/mL, $p = 0.009$), and there was no difference between the groups ($p = 0.877$). **Conclusion:** Both valsartan and ramipril were effective treatments, with relatively low adverse events, in patients with heart failure. (Korean Circ J 2008;38:101-109)

KEY WORDS: Heart failure; Angiotensin; Ventricular remodeling.

Received: July 4, 2007

Revision Received: August 16, 2007

Accepted: October 1, 2007

Correspondence: Myung Ho Jeong, MD, The Heart Center of Chonnam National University Hospital, 8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel: 82-62-220-6243, Fax: 82-62-228-7174 · E-mail: myungho@chollian.net

서 론

심부전증에 대한 병태 생리가 단순한 심근 세포의 기능 저하에서 신경내분비계의 활성화와 연관되어 있으므로 바뀌고 있으며, 안지오텐신 전환효소 억제제 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)는 레닌-안지오텐신계 (renin-angiotensin system, RAS)를 차단함으로써 고혈압의 치료와 심근경색증 후 허혈성 심질환의 치료에 있어 효과적임이 알려져 있다.¹⁾ ACEI에 대한 많은 무작위 위약 대조 임상시험의 결과는 심부전증 환자의 치료와 장기 예후를 개선시키는 치료법으로 인정받게 하였고, 심근경색증에서 심근 질량을 감소시키고 심근의 확장을 억제하며, 혈관내막의 기능을 개선시켜 심실 수축력과 생존율을 증가시키는 것으로 알려져 있다.²⁾

그러나 ACEI는 bradykinin, substance P 등의 상승으로 마른 기침, 혈관 부종 등의 부작용을 일으키고, 마른 기침의 경우 한국인에서는 30~40% 이상 발생한다고 보고된다. 안지오텐신 II 수용체 차단제 (angiotensin II receptor blocker, ARB)는 선택적으로 AT1 수용체와 결합하여 RAS를 차단함으로써 심부전증의 치료에 효과적일 뿐만 아니라 ACEI의 부작용은 감소시킬 수 있다. ARB의 심부전증에 대한 대규모 연구³⁻⁵⁾에서 ACEI와 비슷한 임상 효과를 보여 장기적 예후를 개선시킨다고 보고되었으나, 아직 ACEI만큼 많은 임상 연구 결과는 보고되지 않았다.

본 연구는 우리나라에서 허혈성 심부전증 환자를 포함하는 심부전증 환자에서 ACEI인 ramipril과 ARB인 valsartan을 비교 연구함으로써, valsartan의 효과와 안정성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2005년 3월부터 2007년 3월까지 전남대학교병원 심장센터, 원광대학교병원 순환기내과, 군산의료원 내과, 전주예수병원 순환기내과, 서남대학교 의과대학 내과학교실, 광주기동병원 순환기내과에서 입원 치료한 심부전증 환자 143명을 대상으로 하였으며, 급성 심근경색증 후 발생한 허혈성 심부전증 환자를 포함하였다. 대상 환자 중 ramipril 투여군 62명, valsartan 투여군 51명 등, 113명이 추적 관찰되었고 이들 중에서 임상 시험 조기 종료된 13명 (ramipril 투여군 12명: 2주째 심부전의 악화로 사망한 1명, 3개월째 심한 저혈압으로 1명, 심한 기침으로 10명 등, valsartan 투여군 1명: 3개월째 심부전으로 사망), 심한 기침으로 인한 교체 투여된 18명 (ramipril에서 valsartan으로 17명, valsartan에서 ramipril로 1명) 등을 제외한 ramipril 투여군 33명, valsartan 투여군 49명 등 82명 (평균나이: 60.5±12.4세, 남성 59명)을 최종 분석 대상으로 하였다. 이들은 시험 참여에 대한 서면 동의를 제출한 18세 이상이어야 하며, 여성은 1년간 폐경이거나, 수술적 불임이

거나, 효과적인 형태의 피임을 하여야 하며, 시험기간 동안 임신 검사에서 음성이어야 한다. 또한 New York Heart Association (NYHA) class II~IV 증상을 보이는 심부전증 혹은 심근경색증 환자이어야 하며, 심초음파도에서 좌심실 구혈률 (left ventricular ejection fraction, LVEF)이 50% 이하인 환자를 대상으로 하였다. 대상에서 제외된 환자는 임신 혹은 수유 중인 여성, 폐질환으로 인한 우측 심부전증, 분만 후의 심근병증, 급속하게 악화되는 심부전증, 심장 이식의 병력이 있는 환자 또는 이식 리스트에 있는 환자, 치료를 하지 않은 지난 3개월 이내에 실신 사건이 있는 지속적인 심실 부정맥이 있는 환자, 혈액학적으로 유의한 승모판 협착증 또는 승모판 폐쇄부전이 있는 환자, 혈액학적으로 유의한 대동맥판 협착증이나 좌심실 유출로 폐쇄성 병변이 있는 환자, 기립 수축기 혈압이 지속적으로 90 mmHg 미만인 환자, 지난 3개월 이내에 뇌졸중이 있었던 환자, 생명을 위협하는 것으로 판단되는 주요 간질환이 있는 환자, 혈청 크레아티닌이 2.5 mg/dL 이상인 환자, 5년간 생존을 제한할 가능성이 있는 악성 종양, 5년 미만의 수명이 예상되는 기타 모든 병리적 사건의 과거력 또는 현재의 병력, ACEI 혹은 ARB 사용이 금기인 환자, 임상 시험 시작 2주 이내 flecanide 및 propafenone과 같은 class IC 항부정맥 약물, valsartan을 포함한 ARB 또는 ACEI를 사용한 환자이다.

방 법

본 연구는 ACEI인 Ramipril (Tritace[®])과 ARB인 Valsartan (Diovan[®]) 제제의 유효성 및 안정성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 공개, 제4상 임상 시험으로서, 임상윤리 시험위원회의 승인을 받은 후 시행하였다. 일차 결과 변수로서 마른 기침 발생률과 심초음파도에 LVEF의 변화, 좌심실 이완기말 내경 (left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)의 변화를 보고자 하였다. 이차 결과 변수로서 NYHA class에 의한 임상 증상의 호전, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)의 변화를 보고자 하였다. 심부전의 원인은 협심증, 심근경색증 등으로 인한 허혈성 심부전증, 고혈압으로 발생한 고혈압성 심부전증, 다른 기저 심질환 없이 발생한 빈맥, 심방 세동, 심방 조동 등에 의한 부정맥성 심부전증, 심근 질환에 의한 심근병증성 심부전증 등으로 분류하였다.

약제의 투여

피험자는 임상 시험 기준에 적합하였을 때, 임상 시험 참여에 대한 서면 동의를 제출한 후 엄격하게 무작위 배정되었다. 피험자가 임상 시험 선별 기준에 적합할 때 각 임상 시험 센터로 미리 보내진 밀봉된 개별 피험자 봉투를 순서대로 부여받게 되고, 연구자는 2주 후 밀봉된 봉투를 개봉하여 투여군을 배정한 후 임상 시험을 시작하였다. 피험자가 임상 시험을 중단하면 이미 부여받은 피험자 번호는 다시 사용하지 않

았다. Ramipril은 임상 시험 시작 때 1.25 mg을 하루 2회 복용하다가 시험 2주째 2.5 mg 하루 2회 복용, 4주째 5 mg 하루 2회 복용까지 증량하였으며 이후에는 환자 상태에 따라 2.5 mg 하루 2회 복용까지 조절하였다. Valsartan은 임상 시험 시작 때 40 mg을 하루 2회 복용하다가 시험 2주째 80 mg 하루 2회 복용, 4주째 160 mg 하루 2회 복용까지 증량하였으며 이후에는 환자 상태에 따라 80 mg 하루 2회 복용까지 조절하였다. 환자의 기립 수축기 혈압이 지속적으로 80 mmHg미만 이거나, 저혈압의 증상 (기절, 실신, 기립성 현기증)이 있을 경우, 또는 혈청 크레아티닌이 기저치에서 50% 이상 증가하는 경우 이전 용량으로 감량하며 최저 용량을 사용하고 있을 경우는 시험 약물의 투여를 중지하였다. 용량 조절에도 불구하고 지속되는 마른 기침 등의 부작용으로 투약을 계속할 수 없을 때 ramipril은 valsartan으로, valsartan은 ramipril로 교체하여 투약하거나 임상 시험을 종료시켰다. 교체 투약한 환자는 6개월까지 추적 관찰하였으나 비교 분석에서는 제외시켰다.

추적 관찰

임상 시험은 임상 시험 시작, 시작 후 2주째, 4주째, 3개월째, 6개월째 추적 관찰하였으며, 문진과 일반적인 신체 검사, 활력 징후, 심전도, 흉부 X선 촬영, 혈액 생화학 검사, 심초음파도 검사 등을 검사하였다.

마른 기침 발생률

마른 기침은 cough score를 이용하여 cough index를 산출하여 표시하였다. Cough score는 기침이 전혀 없으면 0점, 경증인 경우 1점, 중등도인 경우 2점, 중증의 경우 3점, 중증중의 경우 4점으로 하였다. Cough index는 각 방문 시 호소하였던 cough score의 총계를 기침을 호소한 환자의 수로 나누어 산출하였다.

혈중 NT-proBNP의 측정

NT-proBNP는 모든 기관에서 Elecsys® NT-proBNP kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)를 이용하여 측정하였다. 전남대학교병원에서는 Elecsys® 2010 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), 전남대학교병원을 제외한 모든 기관에서는 MODULAR EI70® (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)를 이용하여 전기화학발광면역측정법 (Electrochemiluminescence sandwich immunoassay)으로 측정하였다. NT-proBNP 측정 범위는 5에서 35,000 ng/L이다. 참고치는 나이와 성별에 따라 다르며, 45세 이하의 남성은 62.9 pg/mL 이하, 여성은 116 pg/mL 이하이고, 45세에서 54세 남성은 83.9 pg/mL 이하, 여성은 169 pg/mL 이하이고, 55세에서 64세 남성은 161 pg/mL 이하, 여성은 247 pg/mL 이하이고, 65세에서 74세 남성은 241 pg/mL 이하, 여성은 285 pg/mL 이하이고, 75세 이상 남성은 486 pg/mL 이하, 여성은 738 pg/mL 이하이다.

통계 분석

두 약제간의 기침 발생률의 차이를 알기 위해 비 열등성 검사를 시행하였다. 동양인에서 ACEI에 의한 기침 발생률은 약 30~40%, ARB에 의한 기침 발생률은 약 10%로 보고되고 있어 두 약제간의 기침 발생률의 차이를 최소 20%로 보고 이를 검증하였고 탈락률 20%를 고려하여 각 군에 62명 이상의 환자를 대상으로 하였다.

연속변수의 차이는 student's t-test와 일원배치 분산분석 (one-way analysis of variance, ANOVA)를 이용하여 분석하였으며, 모집단의 표본수가 작은 경우 Mann-Whitney U-test로 분석하였다. 불연속 변수의 차이는 χ^2 검정을 이용하여 분석하였다. 연속변수는 평균±표준 편차로 표시하였다. 연속변수가 추적 기간 동안 반복되는 경우 반복측정 분산분석 (Repeated measures ANOVA)를 이용하여 분석하였다. 통계 분석은 SPSS-PC 15.0 (Statistical package for the social sciences, SPSS-PC Inc, Chicago, IL, U.S.A)을 이용하였다. P값은 0.05 미만에서 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

임상적 특징

대상 환자는 82명이었고 이들의 평균나이는 60.5±12.4세, 남성은 59명이었다. 양 군간의 나이, 성별, 비만지수 (body mass index, BMI), 고혈압, 당뇨, 허혈성 심질환의 과거력은 차이가 없었다. 심부전증의 원인으로서 허혈성 심부전증이 양 군에서 모두 가장 많았다. 임상 시험 당시 NYHA functional class는 양 군간의 차이를 보이지 않았고, NT-prBNP와 glucose 역시 양 군간의 차이를 보이지 않았다. 심초음파도에서 좌심실 구혈률, 좌심실 수축기말 내경, 좌심실 이완기말 내경 모두 양 군간의 차이를 보이지 않았다. 병용약물로서 칼슘 차단제, 베타수용체 차단제, 스타틴, 이노제, 아스피린, 클로피도그렐, 와파린 등은 양군 간의 차이가 없었으나, 디곡신은 valsartan 그룹에서 많이 사용하였다 (Table 1).

혈압 및 심박동 수의 변화

Valsartan 투여군은 임상시험 시작 당시 수축기와 이완기 혈압이 각각 125.8±20.7 mmHg, 75.8±13.2 mmHg에서 6개월 후 124.3±19.1 mmHg, 74.9±11.0 mmHg로 변하였고 수축기와 이완기 혈압 모두 통계적 의의는 없었다 (p=0.148 vs. p=0.363). Ramipril 투여군은 임상시험 시작 당시 수축기와 이완기 혈압이 각각 121.2±16.2 mmHg, 74.7±10.5 mmHg에서 6개월 후 126.6±17.0 mmHg, 76.2±10.1 mmHg로 변하였고 수축기와 이완기 혈압 모두 통계적 의의는 없었다 (p=0.347 vs. p=0.337). 두 그룹간의 수축기 혈압의 변화와 이완기 혈압의 변화를 비교하였을 때 차이는 없었다 (p=0.922 vs. p=0.950).

심박동 수는 valsartan 투여군에서 임상 시험 시작 당시 76/min에서 투약 6개월 후 75/min으로 변화였고 ramipril 투여군에서는 75/min에서 76/min으로 변화했으나 양 군 모

두 통계적 유의성은 없었다 ($p=0.039$ vs. $p=0.138$). 두 그룹 간의 심박동 수의 변화를 비교하였을 때 의미있는 차이는 없었다 ($p=0.493$) (Table 2).

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Valsartan (N=49)	Ramipril (N=33)	P
Age (years)	60.4±11.4	60.6±13.9	0.941
Male, n (%)	33 (67.3)	26 (78.8)	0.258
Body mass index (kg/m ²)	24.0±3.5	23.9±2.9	0.832
Hypertension (%)	19 (40.4)	9 (27.3)	0.225
Diabetes (%)	8 (17.4)	8 (24.2)	0.455
Ischemic heart disease (%)	19 (41.3)	14 (42.4)	0.921
NYHA class, n (%)			
I	3 (6.1)	2 (6.1)	0.683
II	28 (57.1)	22 (66.7)	0.386
III, IV	18 (36.7)	9 (27.3)	0.479
NT-proBNP (pg/mL)	2619.6±4213.5	3267.9±4320.0	0.761
Glucose (mg/dL)	126.1±43.7	143.8±70.4	0.198
LVEF (%)	36.4±8.5	35.1±8.5	0.625
LVESD (mm)	49.6±8.5	46.8±11.0	0.245
LVEDD (mm)	60.4±7.0	59.1±6.5	0.462
Causes of heart Failure, n (%)			
Ischemic	29 (60.4)	21 (63.6)	0.770
Hypertensive	3 (6.3)	3 (9.1)	0.631
Arrhythmic	13 (27.1)	8 (24.2)	0.774
Cardiomyopathy	3 (6.3)	0 (0)	0.143
Co-medications, n (%)			
Calcium channel blocker	3 (6.1)	5 (14.7)	0.193
β -blocker	19 (38.8)	14 (41.2)	0.826
Statin	15 (30.0)	9 (26.5)	0.725
Diuretics	23 (46.0)	9 (26.5)	0.070
Aspirin	24 (48.0)	19 (55.9)	0.478
Clopidogrel	19 (38.0)	11 (32.4)	0.596
Warfarin	0 (0)	1 (2.9)	0.222
Digoxin	8 (16.0)	0 (0)	0.014

NYHA: New York Heart Association, NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, LVEF: left ventricular ejection fraction, LVESD: left ventricular end systolic dimension, LVEDD: left ventricular end diastolic dimension

Table 2. Changes of vital sign

	Baseline	2 weeks	4 weeks	3 months	6 months	p [†]
Systolic BP (mmHg)						0.922
Valsartan	125.8±20.7	118.5±17.5	122.4±18.4	122.7±16.9	124.3±19.1*	
Ramipril	121.2±16.2	119.7±14.4	121.8±14.8	123.1±19.7	126.6±17.0*	
Diastolic BP (mmHg)						0.950
Valsartan	75.8±13.2	71.8±11.8	74.5±11.5	73.8±13.0	74.9±11.0*	
Ramipril	74.7±10.5	73.0±11.1	72.2±9.1	75.6±12.4	76.2±10.1*	
Pulse rate (/min)						0.493
Valsartan	74	79	71	75	75*	
Ramipril	77	75	70	73	72*	

*p=NS, basal state vs. 6 months analyzed by repeated measures ANOVA, †p Valsartan group vs. Ramipril group. BP: blood pressure, NS: not significant, ANOVA: analysis of variance

임상 증상의 변화

치료 시작과 비교하여 6개월 후에 호흡곤란은 valsartan 투여군과 ramipril 투여군에서 각각 시작 당시 NYHA class 2.31±0.51, 2.21±0.55에서 6개월 후 각각 1.46±0.58, 1.61±0.50로서 양 군 모두 유의하게 호전되었으나 양 군간에 통계적 유의성은 없었다 ($p=0.584$). Cough index는 valsartan 투여군과 ramipril 투여군에서 각각 시작 당시 1.75±0.96, 1.00±0.00에서 6개월 후 각각 2.00±1.41, 1.33±0.58로 변화하였으며 valsartan 투여군의 cough index가 ramipril 투여군에 비교하여 유의하게 작았다 ($p=0.045$) (Fig. 1).

심초음파도에 의한 심장기능의 변화

치료 시작과 비교하여 6개월 후에 심장초음파도를 추적 검사하였다. LVEF는 valsartan 투여군과 ramipril 투여군에서 각각 시작 당시 36.4±8.5%, 35.1±8.5%에서 6개월 후 각각 46.9±12.9%, 45.3±11.2%로 양 군 모두 유의하게 호전되었으나 양군간의 차이는 없었다 ($p=0.471$). M형 심초음파 검사로 측정된 좌심실 수축기말 내경은 valsartan 투여군과 ramipril 투여군에서 각각 시작 당시 49.6±8.5 mm, 46.8±11.0 mm에서 6개월 후 각각 43.5±8.5 mm, 45.2±8.7 mm로 감소하였으며, valsartan 투여군에서만 유의하게 감소하였고 ($p<0.001$), 양 군간의 차이는 없었다 ($p=0.754$). 좌심실 이완기말 내경은 valsartan 투여군과 ramipril 투여군에서 각각 시작 당시 60.4±7.0 mm, 59.1±6.5 mm에서 6개월 후 각각 56.9±8.2 mm, 58.2±7.4 mm로 감소하였으며 valsartan 투여군에서만 유의하게 감소하였고 ($p=0.013$), 양 군간의 차이는 없었다 ($p=0.998$) (Fig. 2).

NT-proBNP와 혈당치의 변화

치료 시작과 비교하여 1개월, 6개월 쯤 NT-proBNP와 혈당치를 추적 검사하였다. NT-proBNP치는 valsartan 투여군과

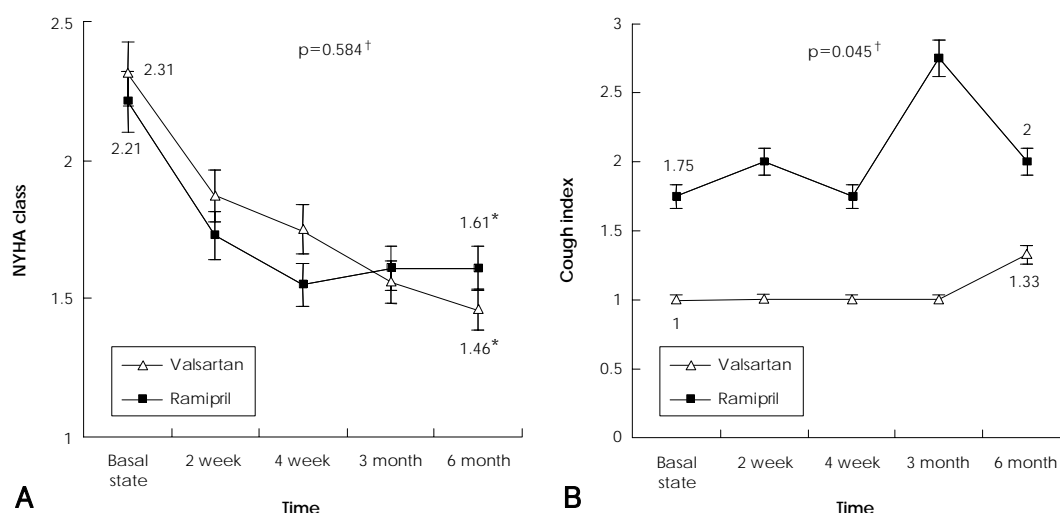


Fig. 1. Changes of clinical symptoms. A: changes of New York Heart Association functional class. B: changes of cough index. Cough index is the sum of cough score for each visit divided by the number of patients who complained cough. Cough score is defined as: 0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=very severe. * $p<0.001$ basal state vs. 6 month analyzed by repeated measures ANOVA, $^{\dagger}p$ valsartan vs. ramipril group. ANOVA: analysis of variance.

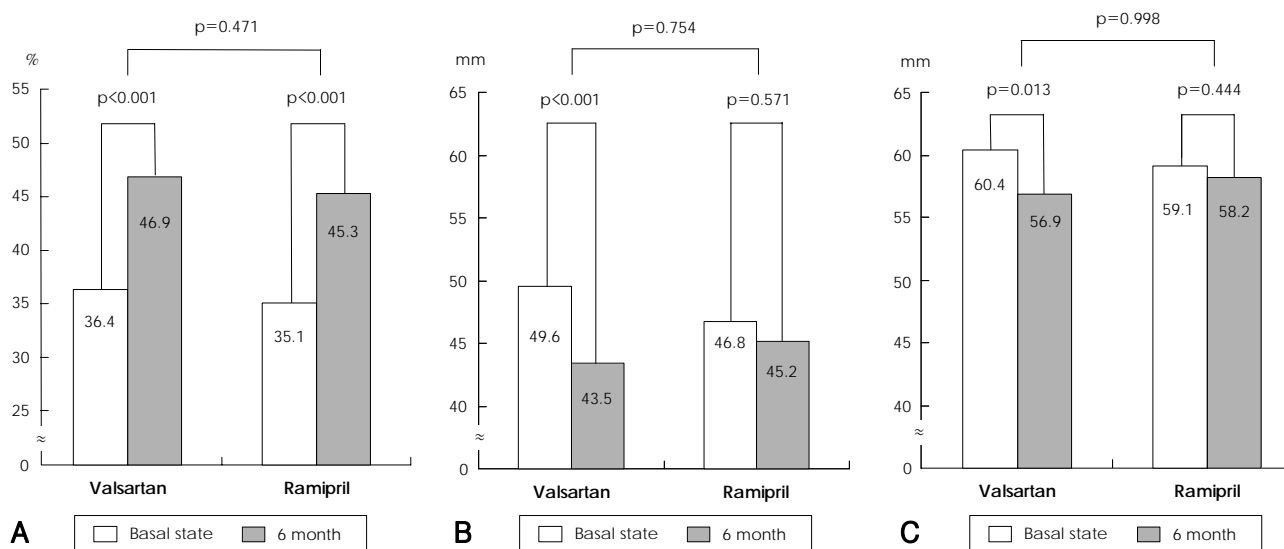


Fig. 2. Changes of echocardiographic findings between valsartan and ramipril groups. A: left ventricular ejection fraction. B: left ventricular end systolic dimension. C: left ventricular end diastolic dimension.

ramipril 투여군에서 각각 시작 당시 2619.6 ± 4213.5 pg/mL, 3267.9 ± 4320.0 pg/mL에서 6개월 후 각각 995.4 ± 2186.0 pg/mL, 828.1 ± 1232.8 pg/mL로서 양 군 모두 유의하게 호전되었으나 양 군간에 차이는 없었다 ($p=0.877$). 혈당치는 valsartan 투여군과 ramipril 투여군에서 각각 시작 당시 126.1 ± 43.7 mg/dL, 143.8 ± 70.4 mg/dL에서 6개월 후 각각 114.3 ± 41.7 mg/dL, 111.7 ± 44.3 mg/dL로서 양 군 모두 유의하게 호전되었으나 양 군간에 유의한 차이는 없었다 ($p=0.361$) (Fig. 3). NYHA class에 의한 NT-proBNP치는 valsartan 투여군에서 NYHA class I은 139.6 ± 66.7 pg/mL, NYHA class II은 2651.9 ± 3934.7 pg/mL, NYHA class III, IV는 3042.6 ± 4050.7 pg/mL이었고, ramipril 투여군에서 NYHA class I은 435.3 ± 597.4 pg/mL, NYHA class II은 3016.9 ± 4434.4 pg/mL, NYHA class III, IV는 3443.9 ± 1946.3 pg/mL이었

으나, 양 군 모두에서 NYHA class에 따른 NT-proBNP의 차이는 없었다 (Fig. 4).

임상 부작용

추적 관찰된 ramipril 투여군 62명 중, 2주째 심부전의 악화로 사망한 1명 (1.6%), 3개월째 심한 저혈압으로 1명 (1.6%), 심한 기침으로 10명 (16.1%)에서 임상 시험이 조기 종료되었으며, 심한 기침으로 인해 17명 (27.4%)이 ramipril에서 valsartan으로 교체 투여하였고 이후 6개월 추적 관찰 동안 다른 부작용은 발생하지 않았다. 안전부종을 호소한 환자가 1명 (1.6%)이었으나 투약을 중지할 정도는 아니었다.

추적 관찰된 valsartan 투여군 51명 중, 3개월째 심부전으로 1명 (2.0%)에서 임상 시험 조기 종료되었고, 심한 기침으로 인해 1명 (2.0%)에서 valsartan에서 ramipril로 교체 투

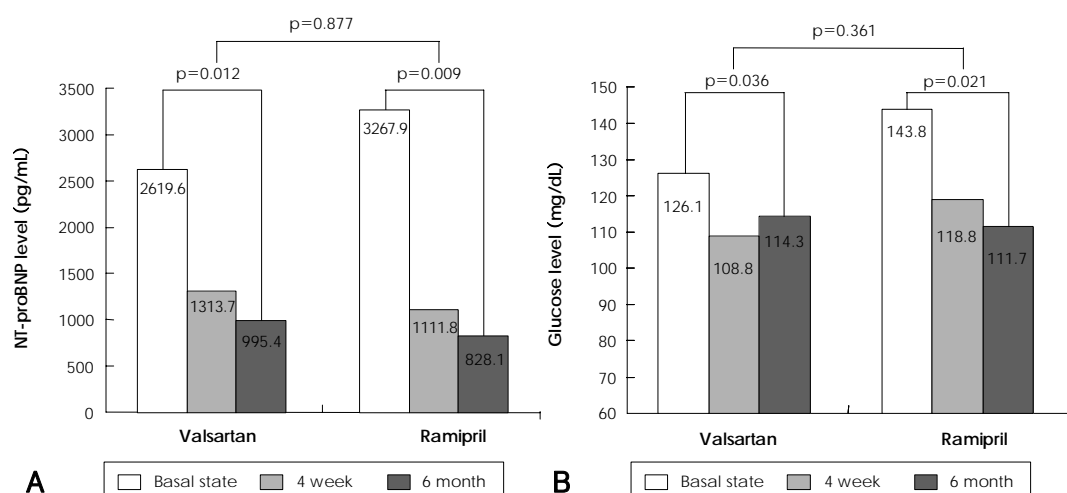


Fig. 3. Changes of laboratory findings between valsartan and ramipril groups. A: changes of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). B: changes of serum glucose.

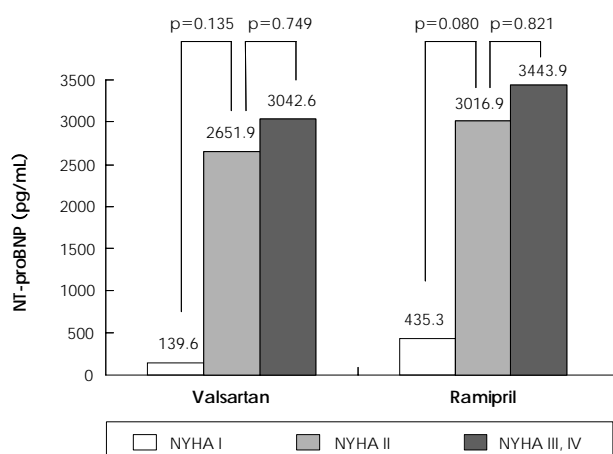


Fig. 4. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) according to NYHA class. NYHA: New York Heart Association.

여하였고 이후 6개월 추적 관찰 동안 다른 부작용은 발생하지 않았다. 1명 (2.0%)에서 어지럼증을 호소한 환자가 1명 (2.0%) 있었으나 다른 치료나 용량 감량 없이 호전을 보였고, 호흡곤란을 호소하여 입원 후 호전을 보였던 환자가 1명 (2.0%) 있었다 (Table 3).

고 찰

심부전증의 치료 약제로서 ACEI의 효과에 대해 가장 널리 알려져 있으나, 마른 기침, 혈관 부종, 두통, 신기능 장애 등은 ACEI의 사용을 제한하는 어려움으로 작용하며, 이러한 부작용으로 인해 ACEI를 사용할 수 없는 환자들에게 새로운 약제의 필요성이 대두되었다. 또한 ACEI는 안지오텐신 I에서 II로의 전환을 억제하지만 cardiac chymase, cathepsin G 등에 의한 비안지오텐신 변환 효소 경로 (non-ACE pathway)를 통해 생산되는 안지오텐신 II의 생산을 억제시킬 수 없었다.⁶⁾

최근에 안지오텐신 type II 수용체에 직접 선택적으로 작용하는 약제가 개발되었다. 이러한 안지오텐신 II 수용체 차단

Table 3. Clinical adverse events

	Valsartan group	Ramipril group
Drop-out (n, %)		
Exacerbation of heart failure	1 (2.0)	1 (1.6)
Intolerable hypotension	0 (0)	1 (1.6)
Severe cough	0 (0)	10 (16.1)
Change to alternative drug (n, %)	1 (2.0)	17 (27.4)
Admission due to aggravated dyspnea (n, %)	1 (2.0)	0 (0)
Dizziness (n, %)	1 (2.0)	0 (0)
Angioedema (n, %)	0 (0)	1 (1.6)

제 (ARB)는 전구 염증 펩타이드의 농도를 증가시키지 않으므로 마른 기침, 혈관 부종 등의 부작용이 적게 일어나고,⁷⁾ 혈중 칼륨, 요산 농도에 영향을 미치지 않으며, bradykinin에 의한 혈중 norepinephrine의 유리를 방지하여 부정맥의 유발도 감소시킬 수 있는 장점이 있다.⁸⁻¹¹⁾

이러한 이론적 근거를 바탕으로 ARB의 효능과 안정성에 대해 대규모 연구가 진행되었다. ARB의 장기 예후에 관하여 ELITE-1 연구가 제일 먼저 시행되어 losartan이 captopril 만큼 효과적일 수 있음을 제시하였고,³⁾ 이후 ARB와 ACEI 간의 비교 연구가 대규모로 진행되었다. 심부전증 환자들을 대상으로 한 Val-HeFT 연구에서 valsartan은 심부전증 환자들의 사망률, 이환율 (소생술을 시행한 심정지, 심부전증으로 인한 입원, 입원하지 않고 4시간 이상의 강심제 및 혈관 확장제의 투여)의 복합 결과 변수에서 13%의 상대적 위험도 감소를 보였다.⁴⁾ 또한 급성 심근경색증 환자들을 대상으로 한 VALIANT 연구에서 valsartan은 captopril과 비슷한 정도의 사망률의 감소와 심혈관계 질환을 감소시킬 수 있음을 보였다.¹²⁾

본 연구에서는 ARB인 valsartan과 ACEI인 ramipril의 효능과 안정성에 대해 비교 연구하였다. Valsartan은 Val-HeFT, VALIANT 연구에서 효과가 입증된 160 mg을 하루 2회 투

약하였다. 또한 임상 시험 시작 당시 심부전증 환자들을 대상으로 하였으나, 급성 심근경색증 이후의 효능에 대해 알아보기 위하여 급성 심근경색증 이후 발생한 허혈성 심부전증이 발생한 환자까지 대상으로 하였다.

혈압 및 심박동 수의 변화에 있어서는 valsartan 투약군과 ramipril 투약군 모두 임상 시험 시작과 6개월 후의 변화에 있어 유의한 차이를 보이지 못했으며 양 군간의 비교에서도 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 호흡곤란의 정도는 valsartan 투약군과 ramipril 투약군 모두에서 유의하게 호전되었고, 호전되는 정도는 양군간에 차이를 보이지 않았다. 즉, 임상 증상의 호전에 있어서 valsartan과 ramipril 모두 효과가 있었다. Cough index로 표시한 마른 기침 발생률은 valsartan 투여군이 ramipril 투여군에 비해 유의하게 낮았다. 또한 valsartan 투여군에서는 마른 기침으로 인한 임상 시험을 종료한 환자가 한 명도 없었으나, ramipril 투여군에서는 10명 (16.1%)이 마른 기침으로 인해 임상 시험을 종료하였다. 이 외에 valsartan 투여군에서는 어지러움증을 호소하였던 환자 1명, 호흡곤란 악화로 입원 치료 받았던 환자 1명의 부작용이 있었고, ramipril 투여군에서는 ACEI의 부작용 중 하나인 혈관 부종이 1명 발생하였으며, 그 외에 알려진 ACEI의 부작용은 본 연구에서는 발생하지 않았다. Valsartan 투여군에서 발생한 어지러움증은 다른 치료나 용량의 감량없이 호전되었으며, 호흡 곤란의 악화는 입원 치료 후 호전되었다. 이상의 결과에서 valsartan은 마른 기침이나 혈관 부종 등의 부작용 없이 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

심부전증이 진행할수록 심실은 점차 확장되며 수축기 기능을 가지는 심실 재형성 (ventricular remodeling)이 이루어진다.¹³⁾ 특히 심근경색증 후에는 낮은 구혈률로 심박출량을 유지하기 위해 좌심실의 이완기말 및 수축기말의 용적이 증가하고, 경색된 부위의 심근은 지속적인 확장을 보이는 반면 혈류가 유지되는 심근은 비대해지는 심실 재형성이 이루어진다.¹⁴⁾ 이러한 심실 재형성은 초기에는 심근경색증에 대한 보상으로 작용하지만 결국 좌심실 기능 부전을 초래한다.¹⁵⁾ 심근경색증 후 좌심실 재형성은 예후에 영향을 미치게 되고 Taylor 등¹⁶⁾은 LVEF가 좌심실 기능을 평가하는 인자라고 하였으나, White 등¹⁷⁾은 LVEF가 50%이하로 낮고 수축기말 용적이 클 경우에는 수축기말 용적이 예후를 예측할 수 있는 주된 인자라고 하였다. 결국 좌심실 재형성을 억제하는 것이 심부전증 악화를 억제하며 증상을 호전시키는 주된 방법이다. 국내에서 Kim 등¹⁸⁾과 Rhew 등¹⁹⁾은 허혈성 심부전증 환자에서 losartan이 심실 재형성에 효과적임을 보고하였고, Park 등²⁰⁾은 cilazapril이 심실 재형성에 효과적임을 보고하였다. 또한 Lim 등²¹⁾은 ACEI의 사용이 급성 심근경색증 후 좌심실 기능 개선의 가장 중요한 인자라고 하였다. 본 연구에서 좌심실 구혈률은 valsartan 투여군과 ramipril 투여군 모두에서 호전되었다. 좌심실 수축기말 내경과 좌심실 이완기말 내경은 valsartan 투

여군에서 의미있는 호전을 보였으나 ramipril 투여군과 호전되는 정도는 차이가 없었다. 이 결과는 valsartan, ramipril 모두 좌심실 재형성 예방에 효과가 있음을 의미한다. 그러나 본 연구는 좌심실 재형성 평가에 있어 좌심실 수축기말 내경, 이완기말 내경, 구혈률 등을 이용하였다. 이와 함께 좌심실 용적을 함께 측정했다면 좌심실 재형성 평가를 더욱 정확히 할 수 있었을 것으로 사료된다. 또한 허혈성 심부전 환자가 가장 많았으므로 재관류 등의 치료가 좌심실 기능 향상과 재형성 예방에 작용하는 인자로 작용했을 수 있다. 따라서 본 연구에서 포함하지 않았으나 재관류 요법, 재관류까지 시간, 허혈성 심질환에 대해 사용한 약제 등까지 포함하여 분석했다면 더욱 정확한 분석이 되었을 것으로 사료된다.

BNP는 심부전증 환자의 임상 증상과 연관되어 예후 예측 인자로 이용된다.²²⁾ 또한 BNP는 좌심실 용적, 좌심실 구혈률과 연관되어 있고 좌심실 부전을 알 수 있는 지표로 이용될 수 있으며,²³⁾ BNP치의 변화 정도는 심부전증 환자에서 좌심실 재형성과 예후를 예측할 수 있다.²⁴⁾ 급성 심근경색증 환자에서 역시 BNP는 좌심실 재형성과 예후를 예측할 수 있는 인자가 될 수 있다고 알려져 있다.²⁵⁾ 본 연구에서 NT-proBNP는 valsartan 투여군과 ramipril 투여군 모두에서 의미있는 호전을 보였다. 이는 valsartan과 ramipril 모두 심부전증 환자와 급성 심근경색증 후 발생한 허혈성 심부전증 환자에서 예후 개선에 효과적임을 시사한다. RESOLVD 연구²⁴⁾에서 BNP의 증가 정도가 좌심실 재형성을 예측할 수 있는 인자임을 설명하였음을 감안할 때, 본 연구에서 NT-proBNP의 감소는 valsartan과 ramipril 모두 좌심실 재형성을 억제할 수 있다고 할 수 있겠다. 그러나 기저치 NT-proBNP가 양 군간에 차이가 없었지만, NYHA class에 따라 NT-proBNP치를 비교했을 때, 양 군 모두에서 차이를 보이지 않았다. 이는 NYHA class에 따라 환자 수가 적절히 분포하지 않고, NYHA class I과 III, IV의 환자 수가 너무 적었기 때문이다. 이로 인하여 NT-proBNP의 오차 범위에서 벗어나는 소수의 값이 환자군 전체를 대표하는 값이 되는 오류가 발생할 수 있다. 따라서 향후 환자군이 적절히 분포하고, 각군의 특성이 거의 완벽하게 일치하는 더욱 많은 환자를 대상으로 연구를 시행함으로써, 본 연구 결과를 뒷받침할 필요가 있다.

최근 ACEI와 ARB가 대사 증후군 환자와 2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 향상시킨다는 보고가 있다.²⁶⁾ LIFE 연구²⁷⁾와 VALUE 연구²⁸⁾에서 각각 losartan과 valsartan이 고위험군 환자에서 당뇨병의 예방에 효과가 있음을 보고하였다. CHARM preserved 연구와 CHARM alternative 연구에서 candesartan은 새로운 당뇨병의 발생을 억제한다고 보고하였다.⁵⁾ 이러한 ACEI와 ARB의 작용은 인슐린 신호 전달 과정,²⁹⁾ 조직으로의 혈류,²⁶⁾ 지질합성을 개선시킴으로써 혈당 조절을 향상시키고, 안지오텐신 II를 억제함으로써 교감신경계 작용을 감소시키고,³⁰⁾ 항산화작용을 촉진시키게 된다. 본 연구에서 혈당치는 valsartan 투여군과 ramipril 투여군 모두에서 의미있

는 호전을 보였다. 비록 valsartan과 ramipril의 당뇨병 발생 억제 효과를 평가할 수는 없었지만, 두 약제 모두 혈당 조절을 향상시켰음을 알 수 있었다. 향후 인슐린과 인슐린 저항성 지표 (insulin resistance index)를 분석하여 인슐린 분비와 인슐린 감수성에 대한 연구를 시행한다면 valsartan에서 당뇨병 발생의 억제 효과를 평가할 수 있을 것으로 기대한다.

본 연구는 valsartan이 심부전증 임상증상의 개선과 좌심실 재형성 억제에 있어 효과적임을 보여주었다. 또한 ACEI에서 보일 수 있는 부작용 없이 안전하게 사용될 수 있음을 보여주었다. Valsartan은 이미 대규모 연구에서 심부전증 치료의 효과적인 약제로 인정받고 있지만 실제 우리나라 심부전증 환자에서의 효과에 대해서는 거의 알려지지 않았으므로 본 연구 결과가 우리나라 심부전증 환자 치료에 있어 도움이 될 것을 기대한다.

요 약

배경 및 목적

안지오텐신 II 수용체 차단제는 심부전증의 치료에 있어 안지오텐신 전환 효소 억제제의 대체 약제로서 각광받고 있다. Valsartan의 한국인 심부전증 환자에서의 효능과 안정성을 연구하기 위해 2005년 3월부터 전남대학교병원을 포함한 호남 지역에서 valsartan과 ramipril의 심부전증에서의 효과에 대해 비교 연구하였다.

방 법

2005년 3월부터 2007년 3월까지 입원 치료한 심부전증 환자 중 NYHA class II에서 IV의 호흡 곤란과 좌심실 구혈률 50% 미만인 82명 (60.5±12.4세, 남성 59명)을 대상으로 하였고, valsartan과 ramipril을 공개적으로 무작위 배정하여 투약하였다. 환자 상태에 따라 valsartan은 하루 80 mg 2회 투여까지 감량하였다. 6개월 후 임상 증상, 활력 징후, 심초음파도, 혈액 생화학 검사를 valsartan 투여군과 ramipril 투여군 간, 그리고 각 투여군에서 임상 시험 시작과 비교한 변화를 추적 분석하였다.

결 과

NYHA class (valsartan 투여군: 2.31±0.51 vs. 1.46±0.58, $p<0.001$, ramipril 투여군: 2.21±0.55 vs. 1.61±0.50, $p<0.001$)는 양 군 모두에서 유의한 호전을 보였으며, 기침 발생률은 valsartan 투여군에서 유의하게 낮았다 ($p=0.045$). 좌심실 구혈률은 양 군 모두에서 의미있는 호전을 보였다 (valsartan 투여군: 36.4±8.5% vs. 46.9±12.9%, $p<0.001$, ramipril 투여군: 35.1±8.5% vs. 45.3±11.2%, $p<0.001$). 좌심실 수축기말 내경 ($p=0.754$)과 좌심실 이완기말 내경 ($p=0.998$)의 호전은 양 군간에 차이를 보이지 않았다. NT-pro-BNP와 혈당치는 양 군 모두에서 의미있는 호전을 보였고 (valsartan 투여군: 2619.6±4213.5 vs. 995.4±2186.0 pg/mL, $p=0.012$, ramipril 투여군: 3267.9±4320.0 vs. 828.1±

1232.8 pg/mL, $p=0.009$), 양 군간에 차이를 보이지 않았다 ($p=0.877$).

결 론

한국인 심부전증 치료에 있어 valsartan과 ramipril 모두 효과적이며, valsartan은 기침 등의 부작용이 적었다.

중심 단어: 심부전증; Angiotensin; 좌심실 재형성.

REFERENCES

- 1) Ryu WS, Kim SW, Kim CJ. Overview of the renin-angiotensin system. *Korean Circ J* 2007;37:91-6.
- 2) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement (SAVE) trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- 3) Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997;349:747-52.
- 4) Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
- 5) Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005;112:48-53.
- 6) Urata H, Boehm KD, Philip A, et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993;91:1269-81.
- 7) Morice AH, Lowry R, Brouwn MJ, Higinbotam T. Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex. *Lancet* 1987;2:1116-8.
- 8) Minisi AJ, Thames MD. Distribution of left ventricular sympathetic afferent demonstrated by reflex responses to transmural myocardial ischemia and to intracoronary and epicardial bradykinin. *Circulation* 1993;87:240-6.
- 9) Critchley JAJH, Gilchrist N, Ikeda L, et al. A randomized, double-masked comparison of the antihypertensive efficacy and safety of combination therapy with losartan and hydrochlorothiazide versus captopril and hydrochlorothiazide in elderly and younger patients. *Curr Ther Res* 1996;57:392-407.
- 10) Anderson GH Jr, Streeten DH, Dalakos TG. Pressure response to 1-sar-8-ala-angiotensin II (saralasin) in hypertensive subjects. *Circ Res* 1977;40:243-50.
- 11) Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, Frishman WH. Angiotensin II receptor antagonists: a new approach to blockade of the rennin-angiotensin system. *Am Heart J* 1994;127:1388-401.
- 12) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
- 13) Bristow MR. Why does the myocardium fail?: insights from basic science. *Lancet* 1998;352 (Suppl 1):S18-14.
- 14) Swan HJ. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction in the acute phases of myocardial ischaemia and infarction and in the later phases of recovery: function follows morphology. *Eur Heart J* 1993;14:48-56.
- 15) Mitchell GF, Pfeffer MA. The role of geometry in left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiol Rev* 1995;3:71-8.
- 16) Taylor GJ, Humphries JO, Mellits ED, et al. Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation* 1980;62:960-70.
- 17) White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM,

- Wild CJ. *Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction.* *Circulation* 1987;76:44-51.
- 18) Kim KH, Jeong MH, Park JC, et al. *The comparison among low and high doses of imidapril, and combined imidapril with losartan in patients with ischemic heart failure after coronary intervention.* *Korean Circ J* 2000;30:965-72.
 - 19) Rhew JY, Jeong MH, Lee KY, et al. *The clinical effects of a combined agent including losartan and hydrochlorthiazide, Hyzaar[®], in patients with ischemic heart failure.* *Korean Circ J* 2002;32:349-54.
 - 20) Park HY, Jeong MH, Lee SH, et al. *The effects of cilazapril on left ventricular remodeling after coronary intervention in patients with ischemic heart failure.* *Korean Circ J* 1998;28:1964-72.
 - 21) Lim SC, Rhee JA, Jeong MH, et al. *Predictive factors for the recovery of left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction.* *Korean Circ J* 2007;37:113-8.
 - 22) de Denus S, Pharand C, Williamson DR. *Brain natriuretic peptide in the management of heart failure: the versatile neurohormone.* *Chest* 2004;125:652-68.
 - 23) Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Kjaer A, Larsson HB, Hildebrandt PR. *Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations.* *Eur J Heart Fail* 2001;3:699-708.
 - 24) Yan RT, White M, Yan AT, et al. *Usefulness of temporal changes in neurohormones as markers of ventricular remodeling and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure receiving either candesartan or enalapril or both.* *Am J Cardiol* 2005;96:698-704.
 - 25) Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al. *Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction: correlation with left ventricular systolic dysfunction.* *Eur Heart J* 2000;21:1514-21.
 - 26) Kurtz TW, Pravenec M. *Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system.* *J Hypertens* 2004;22:2253-61.
 - 27) Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. *Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study.* *J Hypertens* 2002;20:1879-86.
 - 28) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine.* *Lancet* 2004;363:2022-31.
 - 29) Ogihara T, Asano T, Ando K, et al. *Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling.* *Hypertension* 2002;40:872-9.
 - 30) Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al. *Comparative effects of valsartan and enalapril on cardiac sympathetic nerve activity and plasma brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure.* *Heart* 2006;92:625-30.