

순환기 최신약제

권기익 내과의원

권 기 익

최근 수년간 많은 약제들이 순환기 질환의 치료를 위하여 개발되어 환자치료에 이용되고 있다. 그러나 그 대부분의 약제들은 기왕에 오랫동안 사용하던 약제들의 새로운 generation이거나 같은 계통의 후발 약제들이다. 그러나 안지오텐신II수용체 차단제(angiotensin receptor I blocker: ARB)는 최근 수년 사이에 임상에 도입되어 사용되고 있고 또한 그 사용 영역을 넓혀가는 새로운 약제로써 순환기 최신약제로 부르기에 적합한 약으로 생각되어 연자는 ARB에 대해서 주로 언급을 하고, 기왕에 사용하던 약제이지만 새로운 치료효과 및 가능성을 보여준 ACE 억제제와 칼슘길항제를 간단히 소개하고 끝으로 새로운 항혈소판제제를 간단히 언급하고자 한다.

안지오텐신II수용체 차단제 (angiotensinreceptor I blocker: ARB)

1. 레닌 안지오텐신 알도스테론계(renin-angiotensin-aldosterone system:RAS)

신장의 원위세뇨관의 근처에 위치한 juxtaglomerular cell에서 분비되는 레닌은 신장의 관류량이 감소되면 분

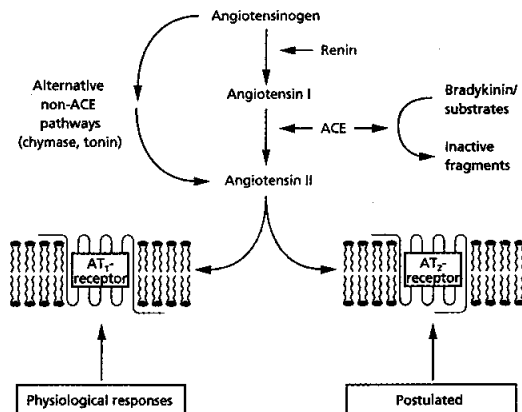


Figure 1. 안지오텐신 II는 여러 경로를 통해서 형성된다.

비되고, 분비된 레닌은 간에서 생성되는 안지오텐지노겐에 작용하여 안지오텐신 I (AT-1)을 만들고, AT-1은 혈관내피세포에 위치하고 있는 안지오텐신 전환효소(angiotensin converting enzyme: ACE)의 작용이나 chymase 등에 작용에 의해서 안지오텐신 II (AT-II)로 전환된다(Figure 1).

최근에는 RAS가 내분비계로써만이 아닌 국소에 작용하는 호르몬으로서의 역할이 언급되고 있으나, RAS가 모든 조직에 존재하는가에는 논란이 많고 또한 심장에는 레닌의 존재량이 너무나 적기 때문에 심장내에서 AT-II를 만들 수 있는가 하는데에는 의문이 제기되고 있다.

AT-II는 강력한 혈관 수축물질로 혈관의 수축과 아울러 부신피질에 작용하여 염분의 흡수를 촉진하고, 포타슘의 배출을 증가시켜 혈장량을 증가시키는 작용을 한다. 또한 세포의 증식에도 작용하여 심장의 비후와 혈관의 평활근세포의 증식을 초래한다(Figure 2, Table 1).

2. ARB의 작용기전

혈중 AT-II는 약 1/3만이 ACE에 의해서 형성되고 나머지 2/3는 다른 경로를 통해서 형성된다. 따라서

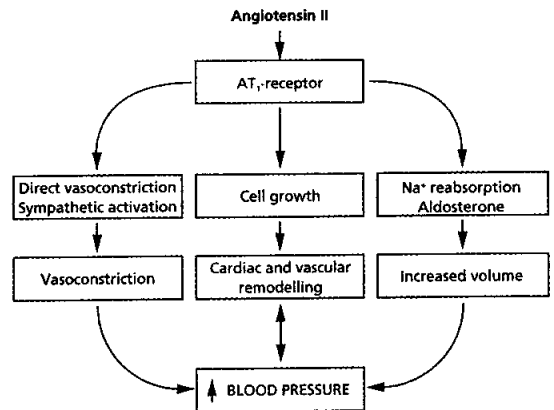


Figure 2. 안지오텐신 II는 고혈압과 심혈관질환의 병태생리에 결정적인 역할을 한다.

Table 1. 안지오텐신 수용체를 통한 작용

AT ₁ 수용체	AT ₂ 수용체
혈관수축	세포고사의 촉진
신장에서의 염분재흡수증가	태아의 발생
심장의 비후	내피세포의 증식 촉진
혈관 평활근세포의 증식	혈관확장
말초의 비교감신경의 항진	
중추 교감신경의 항진	
항이노호르몬의 분비증가	
신혈류의 감소	
신장의 레닌분비 억제	

ACE억제제의 사용시에는 AT-II의 농도가 약간 하강한다. AT-II의 작용을 나타내는데 수용체는 여러 가지가 있으나 현재까지는 type 1과 2 수용체의 작용이 잘 규명되어 있다. 이들중 혈관에 주로 분포하는 수용체는 type 1 수용체이며 현재 시판되는 ARB는 바로 이 type 1 수용체 차단제이다.

이들 약제는 수용체와 AT-II와의 결합을 차단함으로써 약효를 나타내는데, 결합을 차단하는 형태에 따라 insurmountable binding과 competitive binding의 형태로 나뉜다. 이러한 차이는 수용체를 차단하기 위한 약제와 수용체와의 결합의 정도의 차이에 의해 결정된다.

ARB는 type 1 수용체에 대한 AT-II의 모든 작용을 결합하기 때문에 혈중의 AT-II의 농도는 증가되고, 이로 인해서 type 2 수용체를 통한 AT-II의 작용은 항진된다고 생각되고 있다. Type 2 수용체의 작용은 확실하

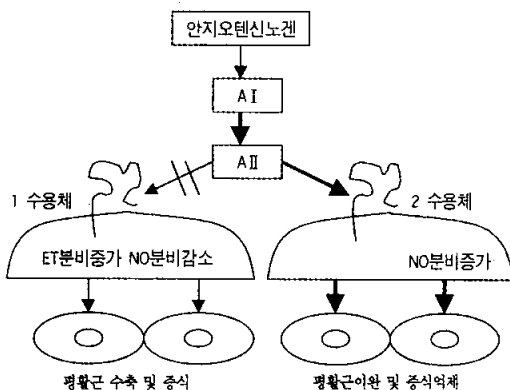


Figure 3. ARB에 의해서 Type1수용체에 대한 작용이 억제되면 혈중 AII가 증가되고 Type2 수용체를 통한 작용이 항진되어 NO의 분비가 증가되어 혈관의 확장이 유발된다.

게 밝혀져 있지 않고 또한 널리 분포되어 있지 않으나 NO의 생성을 증가시켜 혈관 확장 작용을 할 것으로 추정되고 있다(Figure 3).

ACE억제제와 비교하여 볼 때 ARB의 사용시에는 혈중 AT-II의 농도가 증가되고, 브라디키닌의 활성도는 ACE억제제의 경우에는 증가하나 ARB의 경우에는 차이가 없을 것으로 생각되어지고 있다(Table 2).

Table 2. ACE억제제와 ARB의 효과의 차이

	AT ₁ 길항제	ACE 억제제
혈청 AII농도	증가	감소/불변
혈중 레닌 농도	증가	증가
브라디키닌의 작용	불변	증가
프로스타사이클린의 작용	?	증가
NO. 방출	?	증가
혈중 요산 농도	?	감소

이러한 작용기전으로인해 ARB는 혈관에 대한 AT-II의 손상을 보다 효과적으로 예방할 수 있게 함으로써 고혈압 및 심부전증의 치료에 새로운 가능성을 열어 주고 있다.

3. ARB의 임상적 이용

현재까지 사용되고 있는 ARB는 6종으로 로살탄(Cozaar), 발살탄(Valsartan), 이베살탄(Aprovel), 칸데살탄(Atacand), 에프로살탄(Tevecen) 및 텔미살탄(Micardis)이다(Table 3).

ARB를 사용한 대부분의 임상실험에서 단독요법으로 사용시 ACE억제제와 대등한 효과를 보였고, 칼슘길항제와 베타차단제와 비교할 때도 대등한 강압효과를 보였다.

ARB는 심박출량을 감소시키지 않으면서 말초혈관저항을 떨어뜨려 심박수의 증가는 별로 관찰되지 않는다. 또한 혈중지질과 혈당치에도 영향을 미치지 않는 것으로 보고되고 있고 신장혈류에도 큰 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다. 또한 ACE억제제의 사용시에 나타나는 마른 기침도 관찰되지 않고 부작용도 경미할뿐 아니라 그 발현 빈도도 위약과 비슷하고 대부분의 경우 약물의 중단이 없이도 저절로 해소된다.

ARB를 이용한 본태성 고혈압환자의 임상실험에서 ARB가 강력한 혈관확장물질인 nitric oxide(NO)의 생성

Table 3. 임상에 사용중인 안지오텐신 II 수용체 차단제

Drug	Brand name	% bioavailabel	Effect of food	T _{1/2} (h)	Protein bound(%)	Doses (mg)	Receptor inhibition	Once daily	Fixed dose HCTZ combination
Losartan (Metabolite:E-3174)	Cozaar [®]	33	None	2	99	25, 50, 100	Competitive	✓	Hyzaar [®]
		-	-	9	99		Insurmountable*		
Valsartan	Diovan [™]	25	50% ↓	6	95	80, 160	Competitive	✓	DiovanHCT [™]
Orbesartan	Avapro [®]	60	None	15	90	150, 300	Insurmountable	✓	Avalide [®]
Candesartan (Metabolite:E-11974)	Atacand [®]	40	None	-	-	4.8, 16, 32	Insurmountable*	✓	
		-	-	9	99				
Telmisartan	Micardis [®]	50	20% ↓	13	99	20, 40, 80	Insurmountable	✓	
Eprosartan	Teveten [®]	13	25% ↓	9	98	600, 800	Competitive	✓	

*Active metabolite of parent drug is insurmountable receptor inhibitor.

과 이용률을 증가시키고 endothelin의 혈관수축작용을 억제시키는 것으로 추정되고 있다. 이러한 결과는 고혈압환자에서 흔히 관찰되는 endothelial dysfunction (impaired vasodilation secondary to reduced NO)에 좋은 치료효과를 미칠 것으로 기대되는 점이다.

1) 고혈압 치료제로써의 ARB

ARB는 완전하지는 않지만 비교적 flat dose-response curve(insurmountable)를 보인다. 약제들간의 강압효과는 큰 차이가 없는 것으로 보이나 약제의 용량을 증가시키면 강압효과가 조금씩 차이가 나타나기도 한다. ARB는 단독요법으로는 50-60%에서 목표혈압에(확장기혈압이 < 90 mmHg이거나 10 mmHg 이상의 저하) 도달하게 된다. ARB에 의한 강압효과는 이뇨제를 추가할 때 더욱 증가되는데 현재 사용되는 ARB중에서 5가지 약품에서 이뇨제와의 복합제제가 사용되고 있다. 간단히 소개를 하면 Hyzaar (losartan 50 mg 혹은 100 mg과 hydrochlorothiazide 12.5 mg 혹은 25 mg), Diovan HCT (valsartan 80 mg 혹은 160 mg과 hydrochlorothiazide 12.5 mg), Avalide (irbesartan 150 mg 혹은 300 mg과 hydrochlorothiazide 12.5 mg), Atacand HCT (candesartan 16 mg과 hydrochlorothiazide 12.5 mg)가 그것이다.

이들 복합제제를 초기치료제로 사용시에는 70-80%에서 목표혈압에 도달할 수가 있다.

ARB를 초기치료약제로 사용하여 목표혈압에 도달하지 않았을 시에는 용량을 증가시키기 보다는 이뇨제를 병용하는 것이 좋고 그래도 혈압조절이 만족스럽지 않을 때는 다른 혈압약을 추가하기 보다는 이 병용요법의 용량을 증가시키는 것이 더욱 효과적이다.

현재로서는 ARB는 고혈압의 일차치료약제로 인정되고 있으며 (미국의 고혈압예방, 평가 및 치료에 관한 제 6차 합동보고서: JNC 6), ACE억제제가 사용되는 모든 적응증에서 사용이 가능하다.

2) 심부전에서의 ARB

RAS는 심부전의 진행에 중요한 역할을 하는데, 심부전 자체가 RAS를 자극하고 또한 자극된 RAS는 체액량을 증가시키고 아울러 심장 재구성(cardiac remodeling)을 통해 심부전을 더욱 악화시킨다.

ARB는 ACE억제제와 마찬가지로 AT-II의 역할을 억제함으로써 RAS를 억제하지만 특별히 type 1 angiotensin II 수용체만 차단함으로써 혈중에 증가된 AT-II가 type 2 angiotensin II 수용체를 자극함으로써 심장을 보호하는 역할을 할 수가 있다. Losartan은 심부전증 환자에서 혈액학적으로 좋은 효과를 보였고, valsartan 역시 심부전증 환자에서 동일한 효과를 보였다. Val-HeFT (valsartan heart failure trial) 연구가 최근에 완료되었는데 장기간의 morbidity와 mortality가 13%가 감소되었고 심부전의 증상으로 입원하는 환자수도 28%나 감소되었다. Candesartan을 이용한 연구가 (CHARM trial)가 진행되고 있는데 역시 모든 유형의 심부전 환자를 대상으로 candesartan이 입원과 심혈관계 사망률에 미치는 영향을 알아보고 있다. Elite II 연구에서는 losartan과 captopril의 효과를 비교하였는데 두 약제간에 차이를 발견할 수는 없었다. RESOLVED (randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction) 예비연구에서는 ARB가 좌심실기능을 향상시켜서 심부전에 효과가 있는지를 알아보

았는데 candesartan이 enalapril과 비슷한 효과를 보였다. 또한 ACE억제제와 candesartan의 병합요법시 단독 요법보다 더욱 효과적으로 심장비대를 방지하는 것으로 나타났다.

3) 심장비대 및 심근경색

여러 연구에서 ARB가 고혈압환자의 좌심실비대를 regression시키고 그 효과는 베타차단제보다 우월하다고 보고하고 있다. VALUE (The valsartan antihypertensive longterm use evaluation) 연구에서는 valsartan이 고위험군 혈압환자에서 심혈관 질환의 유병율과 사망율에 대한 효과를 amlodipine의 효과와 비교하고 있다. OPTIMAL (optimal treatment in myocardial infarction with angiotensin antagonist losartan) 연구에서는 임상적으로 안정된 심부전증이 있는 심근경색환자를 대상으로 losartan의 효과를 알아보고 있다.

4. 결론

ARB는 효과, 안정성 및 내약성이 우수한 약제로써 고혈압 치료에서 일차약으로 사용될 수 있으며 작용기전이 다른 약제 특히 이뇨제와 병용요법으로 그 효과를 증가시킬 수가 있다. 또한 좌심실 비대를 줄일수가 있고 단백뇨도 줄일 수 있다. ARB는 심부전증 환자에서도 효과적으로 사용할 수가 있는 약제이다. 그러나 아직도 ARB를 사용한 대부분의 연구가 단기적인 것으로 이 약제의 장기적인 사용에서의 효과와 문제점을 알아보기 위해서는 현재 진행되고 있는 연구들의 결과를 기다려 보아야 할 것이다.

새로운 항혈소판제제

1. Clopidogrel

Thienopyridine계 약제로 ADP에 의한 혈소판 응집을 억제하며 ticlopidine의 계량형으로 백혈구감소증이 거의 없다. aspirin을 사용할 수 없는 환자에서 뇌졸중의 예방을 위해 사용하며, stent 삽입 후 1 개월간 사용한다. 고가인 것이 단점이다.

2. 혈소판 IIb-IIIa 길항제

섬유소원(fibrinogen)은 혈소판의 당단백인 IIb-IIIa 수용체에 부착되어 혈소판의 응집을 유도한다. 수용체는

섬유소원의 arginine-glycine-aspartic acid의 구조를 인식하여 작용한다. 시판되는 IIb-IIIa 길항제는 단클론항체제 (monoclonal antibody)인 abciximab가 있는데 배설이 되지않아 작용시간이 길다. 정맥주사제로는 eptifibatide, tibatibam 및 lamifibam이 있고, 경구약제로는 temilofibam, robofibam 및 sibribifam이 있다.

이들 약제는 급성관동맥증후군에서 정맥주사제로만 사용하여 heparin과 aspirin의 효과를 증가시킨다. 경구 투여제의 임상실험 결과는 상반된 것이 많다.

ACE억제제

최근에 시판된 ACE억제제가 과거의 약제보다 약리학적으로 우수하다는 증거는 없다. 다만 ramipril을 사용한 HOPE 연구에서 심혈관 질환의 고위험군에서 심혈관 질환 예방효과가 있다는 것이 밝혀졌다. 향후 NEP (neural endopeptide)와 ACE를 동시에 억제하는 약제가 시판될 전망이다.

Dihydropyridine계 칼슘차단제

새로이 시판되고 있는 칼슘차단제가 과거의 3세대 칼슘차단제보다 우수하다는 증거는 없다. 칼슘차단제는 노인의 고혈압의 치료에 유용함이 알려짐에 따라 이뇨제와 칼슘차단제는 노인 고혈압의 일차적 선택약제로 추천되고 있다.

최근 발표된 PREVENT연구에서는 amlodipine이 관동맥질환 환자에서 초기 죽상경화증의 진행에 미치는 영향과 임상효과를 평가하였는데 죽상경화증의 진행에는 효과가 입증되지 않았으나 3년간 amlodipine으로 치료한 환자군에서 주요 심혈관사건(major cardiovascular event) 및 시술율(procedure rate)가 30%가 감소되는 것을 관찰하였다.

REFERENCES

- 1) Dostal DE, Baker KM. *The cardiac renin angiotensin system: conceptual or a regulator of cardiac function?* *Cir Res* 643-650, 1999
- 2) Jullierat L, Nussberger J, Memard, et al. *Determinants of angiotensin II generation during converting enzyme inhibition.* *Hypertens* 16:564-572, 1990
- 3) Urata H, Nishimura H, Ganten D. *Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans.* *Am J Hyperts* 9:277-284, 1996

- 4) Burnier M, Brunner HR. *Angiotensin II receptor antagonists. Lancet* 355:637-645, 2000
- 5) Paul RC. *Angiotensin II antagonists in the Treatment of Hypertension: More similarities than Differences. J Clin Hypertens* 2:253-257, 2000
- 6) Unger T, Culman J, Golke P. *Angiotensin II receptor blockade and end organ protection: pharmacological rationale and evidence. J Hypertens* 16(Suppl):53-59, 1998
- 7) Sharma D, Buyse M, Pitt B, Rucinska EJ and the Losartan Heart Failure Mortality Meta-Analysis Study Group. *Meta-analysis of observed mortality data from all-controlled, double-blind, multiple-dose studies of Losartan in heart failure. Am J Cardio* 85:187-192, 2000
- 8) McKelvie RS, Yusuf S, Pricak D, et al. *Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their combination in congestive heart failure (RESOLVD) pilot study. Circulation* 100:1056-1064, 1999
- 9) Riegger GAJ, Bouzo H, Petr P, et al. *Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Circulation* 100:2224-2230, 1999
- 10) Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. *Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet* 355:1582-1587, 2000
- 11) Byington RP, Miller ME, Herrington D, et al. *for the PREVENT Investigators. Rational, design, and baseline characteristics of the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). Am J Cardiol* 80:1087-1090, 1997
- 12) Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. *for the Prevent Investigators. Effects of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Circulation* 102:1503-1510, 2000
- 13) Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. New Engl J Med* 342:145-153, 2000