

신질환 환자에서 Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor와 Angiotensin Receptor Antagonist의 병합 사용에 관한 임상 연구

고려대학교 의과대학 내과학교실, 신장병 연구소

이소영 · 강영선 · 한상엽 · 윤종우 · 조상경 · 차대룡 · 조원용 · 김형규

요 약

배 경: 안지오텐신 전환효소 억제제는 장기간 사용시 혈중 안지오텐신 II를 억제하는 효과가 감소하게 되는데 이는 안지오텐신 전환 효소 억제제 사용에 의해 레닌 및 안지오텐신 I의 농도가 상승하게 되고 안지오텐신 전환 효소 이외의 부경로를 통해서 안지오텐신 II가 생성되기 때문인 것으로 생각되고 있다. 본 연구의 목적은 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 I 수용체 차단제를 병합 사용하여 레닌 안지오텐신 생성 경로를 완벽히 차단하는 경우 단백질뇨 감소 등의 치료적 효과에 대해 살펴보고 병합 투여시 나타나는 단기적인 부작용에 대하여 조사하고자 하였다.

방 법: 만성 신질환자 58명을 대상으로 하여 이들을 임의로 두 군으로 나누되, 1군은 안지오텐신 수용체 차단제만 투여하였고, 2군은 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 I 수용체 차단제를 병합 투여하였다. 각 군에서 안지오텐신 I 수용체 차단제를 투여하고 1개월 후에 단백질뇨의 변화량, 혈중 크레아티닌을 조사하였고, 외래 추적 관찰하면서 저혈압, 고칼륨 혈증의 발생 여부에 관하여 조사하였다.

결 과: 크레아티닌은 1군에서는 투약 전후에 $1.686 \pm 1.415 \text{mg/dL}$ 에서 $1.821 \pm 1.301 \text{mg/dL}$ ($p=0.289$)로 유의한 변화는 없었으나, 2군에서는 $1.466 \pm 0.619 \text{mg/dL}$ 에서 $1.800 \pm 0.881 \text{mg/dL}$ ($p=0.05$)로 크레아티닌이 의미있게 상승하였고, 단백질뇨량은 1군에서는 처음의 92.8%로 감소하였으며, 2군에서는 처음량의 101%로 단백질뇨량에 변화를 보이지 않았다. 2군에서 23.3%의 환자에서 고칼륨 혈증을 보였고, 저혈압을 보인 환자는 1군과 큰 차이는 없었다.

결 론: 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 I 수용체 차단제를 병합 사용하는 경우 혈중 크레아티닌의 상승은 안지오텐신 I 수용체 차단제의 투약 초기에 일시적인 사구체 여과율 감소 효과에 의한 것으로 생각할 수 있겠고, 병합 투여가 단백질뇨 감소에 상승 작용을 보이지는 않았다. 그러나 병합 사용시에 혈중 칼륨이 증가하는 부작용이 더 많이 나타나는 경향을 보였으므로 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 I 수용체 차단제를 병합 사용하는 환자에서 혈중 크레아티닌 및 칼륨 농도를 감시하여야 할 것으로 생각된다.

서 론

최근 Renin-angiotensin system의 활성도가 증가되어 있는 여러 질환의 치료에 Angiotensin conver-

ting enzyme inhibitor(ACEi)와 angiotensin II receptor antagonist(AT1a)의 사용이 증가되고 있다.

ACEi는 당뇨병성 신증 및 IgA 신증 환자에서 신손상 진행 정도를 지연시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있지만¹⁾ 지속적으로 사용하게 되는 경우에는 혈장 renin 및 angiotensin I의 농도가 증가하게 되고^{2,5)} ACEi의 작용을 벗어난 적은양의 ACEi에 의해서 an-

책임저자: 조원용 서울시 성북구 안암동 5가
고려대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02)920-5599, Fax: 02)927-5344

giotensin II가 생성되거나, 또는 cardiac chymase 등 다른 효소 경로를 통해서도 angiotensin II가 생성되어 작용할 수 있음이 보고되고 있다^{6,7)}. 또한 ACEi에 의해서 kinin 분해 효소인 kininase의 활성화가 억제되어 그 결과 bradykinin의 혈중 농도가 증가되고, 이는 강력한 혈관 확장 물질로 작용하여 사구체내 압력을 감소시키고 이로 인해 신보호 효과를 나타내기도 하나 기관지 과민성에 의한 마른 기침 등을 유발하여 환자의 순응도가 감소하는 원인이 되기도 한다.

최근 angiotensin II가 작용하는 angiotensin II 수용체에 대한 연구가 많이 진행되어 다양한 종류의 수용체가 존재함이 밝혀져 있다. 현재까지 angiotensin 수용체 I, II, III, IV 등이 존재함이 알려져 있으며^{7,10)} 이중 기존에 알고있는 angiotensin II의 혈관 수축 작용을 매개하는 것은 angiotensin 수용체 I이고 수용체 II는 염분 저류 및 전신 혈압에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 이 외에 다른 수용체의 역할에 대하여도 연구가 진행중이며, 현재 임상적으로 사용되고 있는 AT1a는 주로 AT수용체 I을 억제하여 혈압 강하 등 소기의 사용 목적을 달성하게 되며, kinin에 대한 역할이 없어 기관지 과민성등의 부작용이 없는 것으로 알려져 있어 최근에 사용이 증가되고 있는 실정이다¹¹⁾. 그러나 AT1a를 지속적으로 사용하게 되면 angiotensin II의 혈중 농도가 상승하게 되고 이것이 다른 수용체에 어떠한 영향을 미칠지에 대해서는 확실히 알려진 바 없으며 또한 증가된 angiotensin II가 AT1a와 수용체의 결합을 경쟁적으로 억제하므로써 본래의 AT1a 작용이 감소하게 될 것을 예상할 수 있겠다. 이와 같은 가정은 ACEi를 사용하여 혈중 renin 농도와 angiotensin I의 농도가 증가되는 경우에도 일어날 수 있으며, 다른 경로를 통하여 활성화되는 과정에서의 부산물이 또다른 작용을 할 수도 있다고 생각할 수 있다^{6,7)}. 또한 현재까지 ACEi 및 AT1a의 사용량은 이들의 항고혈압 효과에 의해 결정되었으며, 이들을 신보호 효과 및 항단백뇨 효과로 사용하는 경우의 용량에 대해서는 충분히 알려져 있지 않다. 따라서 이론적으로는 ACEi와 AT1a를 함께 사용하는 경우에 각기 약물의 단점을 최소화시키며, 조직에서 angiotensin II의 작용을 보다 완벽하게 차단하여 상승 효과를 보일 수 있을 것으로 가정할 수 있으나 아직 확실하지는 않다. 1998년 May ots 등은 rat의 5/6 renal mass ablation study에서 ACEi인 enalapril과 AT1a

인 losartan을 병합 투여하여 신손상의 진행정도, 단백뇨량의 변화 및 고혈압에 미치는 영향들을 살펴보았는데, 병합 투여시 단독 투여보다 항단백뇨 효과가 더 증가하지는 않았고 오히려 단백뇨량의 변화 및 신사구체 경화의 진행 정도는 항고혈압 효과의 정도와 관련이 있었다고 보고한 바 있다¹¹⁾. 또한 실제적으로 이러한 병합 요법을 임상에 적용하는 경우 가장 우려되는 바는 고칼륨 혈증 등의 부작용이 심화 되는 것인데 이에 대하여 1995년 Azizi 등은 병합 투여시 혈압 감소에는 상승 작용이 있으나 혈중 aldosteron 농도 감소에는 상승 작용이 없어 hypoaldosteronism에 의한 고칼륨 혈증을 유발하지는 않을 것이라고 보고한 바 있다⁹⁾. 그러나 이 연구는 정상 신기능을 가진 환자를 대상으로 하여 수행되었던 결과로 신기능 이상을 동반한 경우에서의 결과를 예측할 수는 없다. 또한 대부분의 연구가 동물 실험 수준에서 이루어졌고 임상 연구는 부족한 실정이며 장기간에 걸친 효과는 검증하지 못한 상태이다. 본연구는 단백뇨를 동반한 만성 신질환자에서 이들 약물을 병합 사용하는 경우 장기적으로 어떤 잇점이 있는지 알아 보기 위한 연구의 일환으로, 우선 단계적으로 ACEi 단독 사용과 비교하여 AT1a를 병합 투여하였을 때 나타나는 임상 증상이나 검사실 소견 등에 변화가 있는지 살펴 보고자 하였으며, 특히 병합 투여시 나타나는 부작용 등에 대하여 향후 장기적으로 두 약물을 병합 투여하는 경우에 생명을 위협할 수 있는 부작용은 없는지에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1999년 3월에서 9월까지 고려대학교 안암병원 신장내과 외래에서 치료중인 만성 신질환자 58명을 대상으로 이들을 임의로 두 군으로 나누어 1군은 AT1a만 투여하였고 2군은 기존에 ACEi만 단독 투여하다가, AT1a를 추가한 병합 투여 군으로 나누었다. 만성 신부전으로 투석 치료를 받는 환자들은 대상에서 제외하였고 환자들에게 저염, 저단백 식이, 저칼륨 식이를 권유하였으나 모든 환자들의 단백 및 칼륨 섭취량을 일정하게 제한하지는 않았다.

2. 방법

1) 단백뇨량의 측정

1군에서는 치료 전 단백뇨량을 측정하였고 AT1a (Losartan, 25mg)를 투여한 후 1개월 후의 단백뇨량을 측정하여 치료 전 값을 100%라고 했을 때 이것에 비한 변화를 %로 나타내어 이 값의 평균을 구하였고, 2군에서는 치료 전 단백뇨량과 ACEi를 투여한 후 1개월 후의 단백뇨량의 변화를 1군에서와 같은 방법으로 치료 전 값에 대한 %로 나타내어 이것의 평균(a)을 구하였고, ACEi를 투여하다가 그후 AT1a를 추가 투여하여 ACEi와 AT1a를 병합 투여하면서 AT1a를 추가 투여하기 직전의 단백뇨량에 비한 병합 투여후의 단백뇨량의 값을 %로 계산하고 이를 평균하여(b) a값과 b값을 비교하였다. 단백뇨량의 측정은 spot urine에서의 크레아티닌과 단백뇨량의 비를 계산하여 24시간 단백뇨량을 유추하거나 24시간 소변 검사에서 모은 총량으로 하였고, 하루 300mg 이하로 나오는 경우는 평균값 계산시에 포함시키지 않았다.

2) 투약 부작용의 관찰

각 군에서 투약으로 인해 나타나는 부작용으로 마른 기침, 저혈압(수축기 혈압 <80mmHg), 현기증 소견을 보이는 환자들을 기록하였는데 투약 전에는 이들 증상을 보이지 않다가 투약 후 새로 생긴 경우만을 포함시켰고, 저혈압의 경우 다른 항고혈압제 투여의 영향으로 생각되는 경우는 투약 부작용으로 포함시키지 않았다. 혈중 칼륨 농도의 변화에 대한 조사는 혈중 칼륨 농도가 5.0mEq/L 이하인 환자를 0이라고 하고, 5.1mEq/L 이상인 환자를 1이라고 했을 때, 투약전 1, 투약 후에도 1인 환자와 투약전 1에서 투약 후 0이 된 경우는 제외하였고 투약전 0에서 투약 후 1이 된 환자의 경우만 투약에 의해 혈중 칼륨 농도가 증가한 것으로 생각하였다.

3) ACE 유전자 다형성의 조사

2군에서 ACE gene의 유전자 다형성을 조사하였는데, ACE 유전자형의 결정은 환자의 전혈 6mL를 채혈하여 실온에서 20분간 원심 분리한 후, 상층의 buffy coat내의 단혈구 200mL를 취하여 proteinase K를 함유한 용액내에서, 70℃에서 20분간 incubation한 후 100% 에탄올을 첨가하여 DNA를 침전 시킨 뒤 Qiagen사(USA)의 DNA spin column을 사용하여 DNA를 추출하였고, 추출된 DNA에 대해서 ACE

유전자의 intron 16번 부위의 염기 서열에서 고안한 primer를 사용한 중합 효소 연쇄 반응 기법(PCR)으로 증폭하였다.

PCR에 사용한 primer의 염기 서열은 각각 sense primer 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3' 및 antisense primer 5' GAT GTC GCC ATC ACA TTC GTC AGA 3'이었다(Genosys. DNA synthesizer, USA). PCR 과정은 94℃에서 10분간 denaturation 시킨 후 각각 94℃ 1분, 58℃ 1분, 72℃ 2분의 과정을 30회 반복한 후 72℃에서 7분간 최종 extension을 하였다. PCR과정이 끝난 후 반응물은 1% agarose gel내에서 전기 영동을 시행하여 DNA 분질의 크기를 확인함으로써 ACE 유전자형을 결정하였다(I allele: 490bp, D allele: 190bp). ACE 유전자형에 따라 DD type과 non-DD type(ID, II type)으로 나누어 각 군에서 ACEi 투여 직전의 단백뇨량을 100%라고 하였을 때, 투여 1개월 후의 단백뇨량을 %로 표현하여 이 값의 평균을 비교함으로써, ACEi 사용시 ACE gene 다형성에 따른 단백뇨량의 감소 정도를 비교하였다.

3. 자료의 분석

실험 결과 얻은 자료의 통계 처리는 SPSS 통계 프로그램(SPSS win)을 사용하여 chi-square 검정 및 paired t-test 검증을 시행하여 p값이 0.05 이하이면 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상 환자는 모두 58명으로 평균 연령은 45±13 (21-71)세였고, 남녀 성비는 남자가 32명, 여자가 26명이었다. 1군이 28명, 2군이 30명이었으며, 이들의 기저 신질환은 당뇨병성 신증이 10명, 고혈압성 신증 15명, IgA 신증을 포함한 만성 사구체 신염 환자가 20

Table 1. Basal Clinical Characteristics of the Patients

	Group 1	Group 2
Mean age(yrs)	47	42
Male/female	13: 15	10: 20
Serum creatinine(mg/dL)	1.686±1.415	1.466±0.619
Proteinuria(mg/day)	1308±1414	752±704

— 이소영 외 7인 : 신질환 환자에서 Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor와 Angiotensin Receptor Antagonist의 병합 사용에 관한 임상 연구 —

명이었으며 두 군간에는 평균 연령, 성비, 기저 신질환의 분포 및 신 기능 저하 정도에 유의한 차이는 없었다(Table 1, 2). 각 군에서 투약 전후의 혈중 크레아티닌 수치는, 1군에서는 AT1a 투여전 1.686 ± 1.415 mg/dL에서 투여 후 1.821 ± 1.301 mg/dL($p=0.289$)로 투여 전후에 유의한 크레아티닌 수치의 상승은 없었으나, 2군에서는 병합 투여전 1.466 ± 0.619 mg/dL에서 1.800 ± 0.881 mg/dL로 의미있는 크레아티닌 수치의 상

승을 보였다($p=0.05$, Fig. 1).

투약의 부작용으로는 AT1a만 단독 투여한 28명중 다른 기침, 저혈압, 현기증을 호소한 환자가 각각 1명씩 있었으며, 병합 투여시에는 다른 기침을 호소하는 환자가 2명이 있었던 이외에 현기증, 저혈압을 호소하는 환자는 없었다. 또한 혈중 칼륨 수치의 상승은 Fig. 2에서 보이듯이 1군에서는 28명중 2명(7.1%)에서 관찰되었고 2군에서는 30명중 7명(23.3%)에서 관찰되었다($p=0.089$).

단백뇨량에 있어서는 1군에서 AT1a 투여전 1308 ± 1414 mg에서 투여 후 752 ± 704 mg을 보였고 이는 처음량을 100%라고 하였을 때 투여 후 92.8%로 AT1a에 의해 단백뇨가 감소하는 소견을 보였다. 2군에서는 ACEi만 투여한 경우에는 처음량을 100% 라고

Table 2. Underlying Disorders

	Group 1	Group 2
Diabetic nephropathy	5	5
Hypertensive nephropathy	6	9
GN(IgA nephropathy)	8(4)	12(4)
Undetermined	9	5
Total	28	30

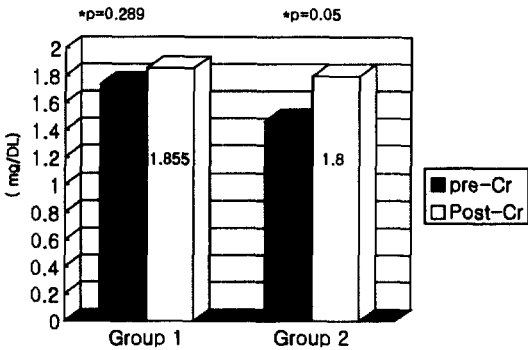


Fig. 1. Creatinin level before & after treatment in each group.

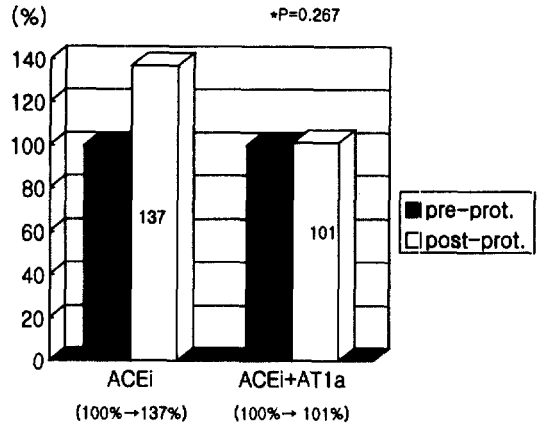


Fig. 3. Comparison of percent of proteinuria between ACEi & ACEi+AT1a in group 2.

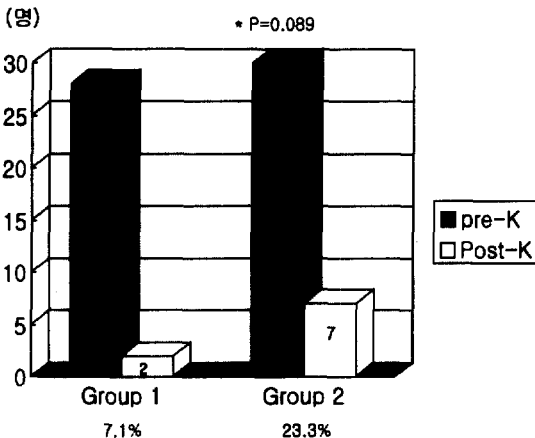


Fig. 2. Distribution of hyperkalemia

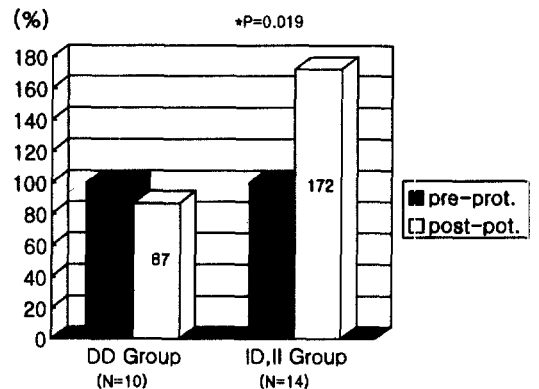


Fig. 4. Effect of ACE polymorphism in proteinuria

하였을 때 투여 후 137%로 오히려 단백뇨량이 증가하는 소견을 보였고, 병합 투여시에는 병합 투여 전의 101%로 단백뇨량에 유의한 변화는 없었다($p=0.267$, Fig. 3). ACE의 유전자 다형성이 ACEi에 의한 단백뇨량의 변화에 미치는 영향에 있어서는, ACE 유전자 DD의 genotype을 보인 10명의 환자에서 처음량의 87%로 단백뇨량이 감소하는 소견을 보였으나 ID 및 II genotype의 14명 환자에서는 처음량의 172%로 단백뇨량이 오히려 증가하였다($p=0.019$, Fig. 4).

고 찰

ACEi는 IgA 신증 및 당뇨병성 신증 환자에서 단백뇨 감소 효과 및 신기능 보호 효과가 있는 것으로 확립되어 있다. 이는 전신 혈압 감소 효과 및 bradykinin의 혈관 확장 효과에 의한 사구체내 압력 감소 등의 혈액동학적 요인 외에, 신조직에서 사구체내 세포의 기질 단백질 축적으로 인한 사구체 경화에 중요한 역할을 하는 Transforming growth factor- β (TGF- β) 등에 의한 사구체 세포의 기질의 증식 억제 효과에 의한 것으로 설명되고 있다⁸⁾.

Angiotensin II 수용체 차단제의 효과에 대해서는 대부분의 연구에서 항고혈압 효과가 있는 것으로 알려져 있으나¹⁴⁾, 단백뇨 감소와 신기능 보호 효과에 대해서는 현재까지도 논란의 여지가 많은 실정이다. 그러나 현재 많은 종류의 angiotensin II 수용체 차단제가 개발되어 있고 임상에서 ACEi를 대체하는 목적으로 흔히 쓰이고 있는 약제이기도 하다.

본 연구에서는 ACEi와 angiotensin II 수용체 차단제를 병합 투여했을 때 어떠한 잇점이 있는지, 또한 주의하여야 할 부작용에는 어떠한 것이 있는지 찾아 보고 병합 투여시 주의해야 할 점을 확인하고자 한 것이었는데 병합 투여했을 때의 변화에 대해서 살펴보면 먼저 병합 투여군에서의 크레아티닌 수치의 상승을 관찰할 수 있다.

ACEi는 주로 bradykinin증가로 인한 efferent arteriole의 확장에 의해 초기 사구체 여과율 감소가 있는 것으로 알려진 바 있으나 AT1a의 경우에는 bradykinin의 작용이 없으므로 이러한 초기 사구체 여과율 감소는 없는 것으로 대부분의 연구에서 보고된 바 있다^{8, 12)}. 본 연구에서는 AT1a만 투여한 군에서는 크레아티닌의 유의한 상승을 관찰할 수 없었으나, 병합

투여군의 경우 AT1a 투여 시작 후 혈청 크레아티닌 수치가 유의하게 증가하였다. 그러나 이들 환자들의 대부분이 외래 추적 관찰 중 크레아티닌 수치가 이전 수준으로 회복되었으며 크레아티닌 수치의 상승으로 인해 병합 투여를 중지한 경우는 없었으므로 병합 투여군에서 AT1a 추가 투여 후 관찰되는 크레아티닌 수치의 상승은 일시적인 것으로 생각된다. 그러나 AT1a에 의한 초기의 일시적 사구체 여과율 감소가 병합 투여군에서만 관찰 되는 이유는 확실하지 않고, bradykinin 이외의 다른 기전에 의한 것으로 생각할 수 있으나 이에 관해서는 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

다음으로 단백뇨량의 변화에 대해 살펴보면 1군에서 AT1a를 투여하고 1개월 후 단백뇨량이 처음의 92.8%로 변화했고 2군에서는 ACEi를 투여한 경우 처음량의 137%로 단백뇨량이 오히려 증가했으며 ACEi와 AT1a를 병합 투여한 경우에는 처음 단백뇨량의 101%로 변화가 없었다. 본 연구에서는 이를 AT1a는 단백뇨를 감소시키는 효과가 있으나 병합 투여시 단백뇨 감소에 미치는 상승 작용은 없는 것으로 해석하였다. 그러나 본 연구에서 단백뇨량의 변화를 투약 1개월 후에 측정하였는데 이는 단백뇨 감소 효과를 판정하기에는 추적 기간이 너무 짧았고 대상 환자의 질병을 제한하지 않았으므로 단백뇨량의 변화를 결론 내리기에는 연구상의 제한점이 있었다고 생각된다.

1997년 Mai ots 등이 동물 실험에서 ACEi 투여군, AT1a 투여군, 두 약제의 병합 투여군으로 나눈 후, 대조군과 단백뇨량의 변화를 각각 비교하였는데 투약군 전체에서 대조군보다 단백뇨량은 유의하게 감소하였으나 각 투약군간에는 단백뇨량 감소에 유의한 차이가 없었고 병합 투여군도 단백뇨량 감소에 상승 작용을 보이지는 않았다고 보고한 바 있다¹¹⁾. 또한 Ichigawa 등¹⁷⁾은 ACEi는 신사구체내 압력을 감소시킴으로써 사구체내 비선택적 pore수를 감소시키고 혈중 지질을 감소시키는 효과에 의해 단백뇨를 감소시키고 신 보호 효과가 있으나 AT1a는 이러한 단백뇨에 미치는 효과가 ACEi 보다 훨씬 적으며 이러한 차이는 ACEi와 bradykinin 수용체 길항제를 같이 투여한 경우 ACEi의 항단백뇨 효과가 감소하는 것으로 미루어 ACEi에 의한 bradykinin 상승 효과가 단백뇨 감소에 영향을 미칠 것이라고 설명하고, AT1a는 혈중 또는 조직중의 bradykinin에 미치는 영향이 적으

므로 단백뇨에 미치는 효과가 작은 것이라고 하였다. 본 연구에서는 AT1a 단독 투여시 오히려 단백뇨가 감소하고, ACEi 단독 투여시 단백뇨량이 증가하다가 AT1a 병합 투여시 단백뇨량이 감소 또는 변화를 보이지 않은 것은 ACEi에 비하여 AT1a가 오히려 단백뇨 감소에 효과가 있는 것을 보여준 것으로 Ichigawa의 연구와는 다른 결과를 보였다.

그러나 이러한 연구들의 추적 관찰 기간이 매우 짧았고 인간에서의 신질환은 천천히 진행되며 또한 본 연구에 포함된 신질환이 단일 질환이 아니라 여러 질환이 있었던 점, 추적 기간이 매우 짧았던 점등이 원인이므로 생각되며, 동물 실험에서는 신 손상의 진행 속도가 매우 빠르고 아직 임상 실험 연구 결과가 부족하므로 병합 사용시의 단백뇨 감소 효과에 대해서는 더욱 많은 연구가 필요하리라고 생각된다.

다음으로 병합 사용시 일어날 수 있는 부작용으로 마른 기침, 기립성 저혈압, 혈중 칼륨 증가에 대해 살펴보면 AT1a만 사용한 경우 1명에서, 병합 사용군에서는 2명에서 마른 기침을 호소하였는데, 이는 ACEi를 사용한 경우 마른 기침을 유발한 환자가 25%이었던 것에 비교하였을 때 병합 사용시 이러한 부작용이 더 증가하거나 문제되지 않는 것으로 생각할 수 있겠다. 그리고 기립성 저혈압을 보이거나 어지러움을 호소한 환자는 1군에서 1명, 2군에서는 없었으나 1995년, Azizi 등은 12명의 정상 혈압을 보이는 건강한 성인을 대상으로 ACEi와 AT1a를 병합 투여한 연구에서 단독 투여시에 비해 통계적으로 유의하게 혈압 감소가 있었다고 보고한 바 있다⁹⁾. 이 연구에서 최대한 혈압이 감소한 시간이 약제 투여 후 6시간이었고 정상 혈압을 보이는 자를 대상으로 하였으므로 본 연구와의 차이를 보일 수는 있겠으나 두 약제의 병합 투여시에는 환자들의 추적 관찰 기간 동안 철저한 혈압 측정이 필요할 것으로 생각된다.

다음으로 혈중 칼륨 증가를 보인 환자는 AT1a 단독 투여군에서 7.1%, 병합 투여군에서 23.3%로 통계적으로 유의하지는 않았으나($p=0.089$), 병합 투여시 혈중 칼륨 수치 증가의 빈도가 높은 경향을 보였다. 이러한 혈중 칼륨 증가는 angiotensin II의 작용을 차단함으로써 혈중 aldosterone 농도를 감소시키는 효과에 의해 일어나게 되는데 실제로 혈중 aldosterone 농도를 측정된 실험에서 병합 사용시 aldosteron 감소에 상승 작용을 보이지는 않았다는 보고가 있긴 하

나¹²⁾ 이도 건강한 성인을 대상으로 한 연구이므로 신기능 저하가 있는 환자들을 대상으로 했을 때는 차이가 있을 수 있으리라고 생각된다. 따라서 신기능 저하가 있는 환자를 대상으로 ACEi와 AT1a를 병합 투여하는 경우에 혈중 칼륨치의 변동에 대하여 많은 관심을 기울여야 할 것으로 생각되나, 본 연구에서 포함된 대상 환자 중 연구 기간 동안 약물을 중지할 정도의 치명적인 고칼륨혈증이 나타나거나, 그로 인한 증상을 호소한 경우는 없었으므로 고칼륨혈증이 병합 투여를 하지 못할 정도의 심각한 부작용으로 생각되지는 않는다.

결론적으로 신질환이 있는 환자에서 ACEi와 AT1a를 병합 사용하는 경우 cardiac chymase 등 다른 효소 경로를 통해 생성된 angiotensin II의 작용을 막을 수 있고 angiotensin II에 의한 TGF- β 의 활성화, 또 그로 인해 신사구체와 기질내에 섬유화가 진행되는 것을 철저히 차단할 수 있으므로 신손상의 진행 속도를 완화하는 효과가 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서는 그에 대한 증거는 찾을 수 없었으나, 병합 투여를 하지 못할 정도의 심각한 합병증을 보이지 않았으므로 이에 대한 장기적인 임상 실험이 더 진행되어야 할 것으로 생각된다. 단지 이때 발생할 수 있는 혈청 칼륨 수치의 증가 및 혈압 감소에 유의하여 추적 관찰 중 혈압 및 혈중 칼륨 감시를 철저히 하여야 할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 추적 관찰 기간이 짧았고 대상 환자의 질병을 제한하지 않았으며 환자들의 식사 중 단백질과 칼륨 섭취량을 일정하게 통제하지 못했다는 제한점이 있으나 비교적 많은 환자를 대상으로 진행한 임상 실험으로 병합 투여시 나타날 수 있는 부작용의 종류와 정도를 관찰하여 향후 계속적 투여가 비교적 안전하다는 관찰을 한 것이 의미가 있다고 생각되며 이 환자들을 대상으로 계속적으로 단백뇨량의 변화를 추적 관찰하고 신질환의 진행 속도를 감시하여 병합 투여와 단독 투여에 따른 차이점을 관찰하며, 또한 장기적 투여시 나타날 수 있는 부작용에 대하여도 살펴볼 필요가 있겠다.

= Abstract =

참 고 문 헌

**Clinical Study of Angiotensin
Converting Enzyme Inhibitor and
Angiotensin II Receptor Antagonist
Combination Therapy in Renal Patients**

So Young Lee, M.D., Young Sun Kang, M.D.
Sang Youp Han, M.D., Jong Woo Yun, M.D.
Sang Kyeng Jo, M.D., Dae Ryung Cha, M.D.
Won Yong Cho, M.D. and Hyoung Kyu Kim, M.D.

Department of Internal Medicine,
Division of Nephrology, Korea University
College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Angiotensin-converting enzyme inhibitors(ACEi) do not decrease plasma angiotensin II levels in chronic use to the same extent as in acute use. this reincrease in angiotensin II level is explained either by a renin-mediated reactive rise in plasma angiotensin I or by non-ACE dependent angiotensin II generation.

The aim of this study was to compare the additive effects of an ACEi and angiotensin II receptor antagonist(AT1a) in antiproteinuric effect, hyperkalemia, and hypotension.

Methods : 58 outpatients with chronic renal insufficiency were included and they were randomly classified into two groups: Group I(prescribed AT1a only), Group II(AT1a and ACEi combination therapy), and the changes of serum creatinine, the amount of proteinuria, the development of hyperkalemia, and hypotension were evaluated.

Results : In group I, the amount of proteinuria decreased to 92.8% of initial amount at 1 month after the start of drugs. 2 of 28 patients(7.1%) developed hyperkalemia, and serum creatinine did not change ($1.686 \pm 1.415\text{mg/dL}$ $1.821 \pm 1.301\text{mg/dL}$, $p=0.289$). But in combination therapy group, serum creatinine level increased from baseline value of $1.466 \pm 0.619\text{mg/dL}$ to $1.800 \pm 0.881\text{mg/dL}$ ($p=0.05$), proteinuria did not change (101% of initial amount), and 7 of 30 patients(23.3%) developed hyperkalemia.

Conclusion : Combination therapy seems to have no additive antiproteinuric effect, but serum creatinine and potassium levels should be closely monitored during the combination therapy.

Key Words : ACE inhibitor, Angiotensin II receptor antagonist, Proteinuria, Hyperkalemia

- 1) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD : The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993
- 2) Mooser V, Nussberger J, Jullerat L, Burnier M, Waeber B, Bidiville J, Pauly N, Brunner HR : Reactive hyperreninemia is a major determinant of plasma angiotensin II during ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 15:276-282, 1990
- 3) Juillerat L, Nussberger J, Menard J, Mooser V, Christen Y, Waeber B, Graf P, Brunner HR : Determinant of angiotensin II generation during converting enzyme inhibition. *Hypertension* 16:564-572, 1990
- 4) Gradsboll N, Nielsen MD, Giese J, Leth A, Lønborg-Jensen H : Diurnal monitoring of blood pressure and renin-angiotensin system in hypertensive patients on long-term angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 8:733-740, 1990
- 5) Van Den Meiracker AH, Man in't Veld AJ, Admiraal PJJ, Ritsema Van Eck HJ, Boomsma F, Derckx FHM, Schalekamp MADH : Partial escape of angiotensin converting enzyme inhibition during prolonged ACE inhibitor treatment : Dose it exist and dose it affect the antihypertensive response? *J Hypertens* 10:803-812, 1992
- 6) Okunishi H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A : Angiotensin II-generation enzyme in the vascular wall. *J Hypertens* 2:277-284, 1984
- 7) Douglas JG : Angiotensin receptor subtypes of the kidney cortex. *Am J Physiol* 253:F1-F7, 1987
- 8) Iekuni Ichikawa : Will angiotensin II receptor antagonist be renoprotective in humans? *Kidney International* 50:684-692, 1996
- 9) Michel Azizi, MD, Gilles Chatellier, MD, MSc, Thanh-Tam Guyene, MD, Dalia Murieta-Geoffroy, MD, Joel Menard, MD : Additive effects of Combined Angiotensin-Converting Enzyme inhibition and Angiotensin II Antagonism on Blood Pressure and Renin Release in Sodium-Depleted Normotensives. *Circulation* 92:825-834, 1995
- 10) Raymond Ardaillou : Angiotensin II-complexities beyond AT1 and AT2 receptors. *Nephrol Dial Transplant* 13:2988-2990, 1998
- 11) Mai Ots, Harald S. Mackenzie, Julia L. Troy, Helmut G. Rennke and Barry M. Brenner : Effects of Combination therapy with Enalapril and losartan on the Rate of Progression of Renal injury in Rats with 5/6 Renal Mass Ablation *J Am Soc*

- Nephrol* 9:224-230, 1998
- 12) Lee A, hebert Michael E, Falkenhain N, Stanley Nahman, Jr Fernando G Cosio Thomas M, O'Doriso : Combination ACE Inhibitor and Angiotensin II Receptor Antagonist Therapy in Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol* 19:1-6, 1999
- 13) Matsusaka, Jeffrey Hymes, and Lekuni Ichikawa : Angiotensin in Progressive Renal Diseases : Theory and Practice. *J Am Soc Nephrol* 7:2025-2037, 1996
- 14) Michel burner, Hans R : Brunner : Angiotensin II receptor antagonists in hypertension. *Kidney international* 54:S107-S110, 1998
- 15) Lawrence C, Reardon, MD, MPH, David S, Macpherson, MD, MPH : Hyperkalemia in Outpatients Using Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors : *Arch Intern Med* 158:26-31, 1998
- 16) J.W.Yoon, et al. : Angiotensin Converting Enzyme gene polymorphism in Diabetic Nephropathy in Korea. *Korean journal of Nephrology* vol17;No2, 1998
- 17) The Gisen Group : Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtraion rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-1863, 1997
- 18) Ruggeneti P, Perna A, Gherardi G et al. : Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 354:359-364, 1999
- 19) Ruilope LM, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, Lahera V, Garcia-Robles R, Rodicio JL : Blood pressure and renal function therapeutic implications. *J Hypertens* 14:1259-1263, 1996
- 20) Ruilope LM, Campo C, Rodicio JL : Blood pressure control, proteinuria, and renal outcome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7:145-148, 1998
- 21) Keilani T, Danesh FR, Schlueter WA, Molteni A, Battle D : A subdepressor dose of ramipril lowers urinary protein excretion without increasing plasma potassium. *Am J Kidney Dis* 33:450-457, 1999
- 22) Menard J, Campbell DJ, Azizi M, Gonzales MF : Synergistic effects of ACE inhibition and A II antagonism on blood pressure, cardiac weight, and renin in spontaneously hypertensive rat. *Circulation* 96:3072-3078, 1997