

새롭게 등장하는 고혈압 치료제

건국대학교 의과대학 신장내과

이 종 호

최근 국내에서 시판되는 항고혈압제는 calcium channel blocker와 ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker 및 베타차단제 등에 집중되는 경향을 보인다. 이들 약제는 강압효과가 우수하고, 대개 1일 1회 복용으로 간편하며, 부작용이 적고, 뇌졸중, 심부전, 심부전 등 고혈압의 합병증의 예방과 치료에 효과가 있는 등 장점이 많으나 작용기전의 관점에서 볼 때 1세대 prototype 약제에 비해 현저한 차이를 보이지는 않고 있다. 따라서 저자는 근래 외국에서 연구 중이거나 초기 임상 활용단계에 있는 새로운 항고혈압제 중 기존의 약제와는 다른 작용 기전을 갖는 약제를 중심으로 검토해 보고자 한다.

1. Aldosterone antagonist

Aldosterone은 전통적으로 신장의 집합관에서 sodium을 재흡수하고, potassium과 hydrogen을 배설함으로써 부종과 고혈압 등의 병태생리에 관여할 것으로 알려져 왔으나, 최근 이외에도 심장-혈관의 hypertrophy, 세포증식, 간질합성, 섬유화 등에 관여하는 등 renin-angiotensin-aldosterone system에서 Ang II에 못지 않는 매개물질임이 알려지게 되었다. 따라서 aldosterone antagonist (spironolactone, eplerenone)는 혈압조절, 부종조절 등 전통적인 이뇨제로서의 역할 뿐 아니라 울혈성 심부전의 치료, 만성심부전의 악화 예방 등에도 효과가 기대되고 있다.

1) Eplerenone

Spironolactone의 9 α , 11 α epoxy derivative로서 현재 고혈압 외에 (2002년 항고혈압제로서 FDA 승인) 심부전, 심근경색 및 만성심부전의 악화 방지 등의 목적으로 임상연구 중인 약제이다. Eplerenone은 spironolactone에 비해 mineralocorticoid receptor에 대한 길항능력은 24배나 약하나, mineralocorticoid receptor에 훨씬 더 선택적이어서 estrogen이나 progesterone receptor에 대한 영향은 거의 없다. 따라서

spironolactone 사용 시에 보이는 여성형 유방, 발기부전, 월경이상, 성욕감퇴 등의 부작용이 거의 없다. 또, 간의 cytochrome P450을 활성화 시키지 않는다.

경구 투여 후 1-2시간에 peak concentration에 도달하며, elimination half-life는 4-5시간이다. 1회당 50-200 mg 용량으로 1일 1-2회 사용하면 혈압감소 효과가 있으며, ACE inhibitor나 ARB와 병용 투여 시 추가적인 강압효과와 좌심실 비대의 감소, 단백뇨 감소 등의 효과가 보고되고 있다. 신기능이 감소된 환자에서 특히 ACE inhibitor 등과 같이 사용할 경우 hyperkalemia에 대한 주의가 필요하다.

2. Central adrenergic agonist

1) Moxonidine

2세대 중추신경계 항고혈압제로서 vasomotor center 내의 I₁-imidazole receptor에 특이적으로 작용하여 sympathetic neuron의 outflow를 줄임으로서 말초혈관 확장을 통해 강압효과를 나타낸다. 경구 투여 시 bioavailability는 89% 정도이며, 투여 후 30-180분에 peak concentration에 도달하고 반감기는 2-3시간이며, 90% 정도가 소변을 통해 24시간 내에 배설된다.

본 약제는 지질 대사에 별 영향이 없으며, early morning sympathetic surge를 줄임으로서 early morning coronary syndrome의 예방에 효과적일 수 있으며, sympathoplegic effect를 통해 혈압강하와 무관하게 albuminuria와 glomerulosclerosis를 줄이는 효과도 보고된 바 있으나 더 많은 연구가 필요하다. 치료 시작용량은 0.2-0.4 mg/d이며 0.6 mg/d가 최대 용량이나 신부전시는 0.4 mg/d를 초과하지 않도록 한다.

부작용으로는 두통, 어지러움, 구강건조증 등이 있으나 심하지 않으며, clonidine과 달리 투약을 갑자기 중단하여도 rebound hypertension은 보이지 않는다.

2) Rilmenidine

I₁-imidazole receptor와 α_2 -adrenergic receptor agonist이나 imidazole receptor에 더 선택적으로 결합한다. 1 mg 투여 시 항고혈압 효과는 1시간 내에 시작되며, 10시간 정도 지속된다. 통상 용량은 1 mg을 하루 1-2회 사용하며, 심부전 환자에서 용량을 줄여야 한다. 본 약제에 의해 좌심실 비대와 arterial compliance가 호전되며, 이 효과는 ANP의 감소와 연관이 있다는 보고가 있다.

3. Tyrosine hydroxylase inhibitor

1) Metyrosine

Catecholamine 합성과정의 rate-limiting enzyme인 tyrosine hydroxylase (tyrosine→dihydroxyphenylalanine)을 억제하여 내인성 catecholamine을 낮추고 말초혈관의 저항을 감소시킨다. 사용량은 250-500 mg을 1일 4회 복용하여 하루 4 g까지 사용 가능하며, 반감기는 7.2시간이고 심부전시 용량 감소가 필요하다. 주로 pheochromocytoma 환자의 수술 전후 처치에 사용되며, 부작용으로 reflex tachycardia, sedation, diarrhea, extrapyramidal symptom 등이 있다.

4. Endothelin (receptor) antagonist

고혈압의 발병기전에서 endothelin의 역할에 대해서는 논란의 여지가 있으나, plasma endothelin치가 salt sensitivity와 관련 있는 것 같으며, 만성심부전, 약제에 의한 고혈압 (erythropoietin, cyclosporin 등), pheochromocytoma, 임신 등의 고혈압에서 endothelin이 관여하는 것으로 알려지고 있다. 현재로서 endothelin antagonist는 항고혈압제 보다는 심부전, 뇌졸중, 신기능 악화의 예방 등의 목적으로 더 연구되고 있으며, endothelin converting enzyme inhibitor에 대한 연구결과는 아직 미미하다.

1) Bosentan

ETA/ETB receptor antagonist로서 항고혈압 효과는 enalapril과 유사하게 있으나, 장기 투여 시 간기능 악화의 우려가 있어서 현재는 pulmonary hypertension의 치료제로서만 인정되고 있다.

5. Vasopeptidase inhibitor

Vasopeptidase inhibitor는 ACE와 neural endopeptidase (NEP)를 동시에 억제하는 약제로서 NEP

는 natriuretic peptide, adrenomedullin, angiotensin, endothelin, bradykinin 등의 carboxy-terminal 부위의 대사에 관여하는 효소이다. 따라서 NEP inhibitor는 natriuretic peptide나 bradykinin 등 혈관확장 매개물질의 대사를 억제하여 그 활성을 증가시킴으로써 고혈압이나 심부전 등에 효과적일 수 있고, 특히 ACE inhibition과 동반될 경우 그 효과는 더욱 증폭될 것으로 기대할 수 있다.

1) Omapatrilat

Vasopeptidase inhibitor 중 가장 많이 연구된 약제로서 ACE와 NEP에 거의 동등한 억제 효과를 나타낸다. 동물실험에서는 renin-angiotensin system의 활성도에 관계없이 강압효과를 두루 나타내었고, 울혈성 심부전 모델에서 좌심실 압력의 감소와 심박출량 증가, 심비대의 감소 등이 관찰되었고, 심근경색 후의 사망률도 감소하였다. 당뇨병 모델에서는 insulin-sensitizing effect와 단백질 감소도 관찰된 바 있다.

임상적 용량은 1일 10-80 mg이며, 경구 투여시 oral bioavailability는 약 30%이고, 빨리 흡수되어 1-2시간 내에 peak에 도달한다. plasma half-life는 14-19시간이다. Mild-moderate hypertension 환자에서 omapatrilat은 enalapril이나 amlodipine보다 강압 효과가 우수하였으나, OCTAVE study에서 angioedema의 위험도가 enalapril에 비해 3.1배 높고, 그 정도도 심하여 주의를 요하였다. 울혈성 심부전 환자에서는 혈압 강하와 함께 LV ejection fraction이 증가하고, LV end-systolic wall stress가 감소하였다. 또, natriuretic effect로 체액량의 감소도 관찰되었다. OVERTURE study에서는 심부전 환자의 사망률과 입원율이 감소되었으나 enalapril에 비해 현저한 효과는 없었다.

결론적으로 omapatrilat은 효과적인 항고혈압제이며, 심부전과 만성심부전에서도 효과가 기대되나 bradykinin의 작용으로 생각되는 angioedema의 위험을 극복해야만 임상적인 이용이 증가할 것으로 생각된다.

6. Renin inhibitor

Renin inhibitor의 이론적인 장점으로는 renin이 Ang II 합성의 rate-limiting enzyme이므로 효과적으로 Ang II를 줄일 수 있고, ACE inhibition에 수반되는 kininase inhibition의 부작용 (coughing, angioedema 등)을 막을 수 있으며, AT1 receptor 이외의

Ang II receptor에 대한 Ang II의 작용을 막을 수 있다는 점 등을 들 수 있다.

1) Aliskiren

경구용 nonpeptide renin inhibitor로서 octanamid 구조를 갖는다. 경구 투여 시 plasma renin activity, Ang I, Ang II가 감소하였고, natriuresis가 관찰되었으며, 1일 1회 150-300 mg 용량으로 irbesartan 150 mg과 유사한 강압효과를 보였고, 부작용도 비슷하였다.

7. Drugs for emergency treatment

1) Fenoldopam

Dopamine과는 달리 DA1 receptor에 선택적인 agonist이며, DA2 receptor나 α - 혹은 β -adrenergic receptor에는 작용하지 않는 약제로서 고혈압의 응급치료에 사용가능한 iv 약제이다 (approved in 1997 in USA). DA1 receptor는 대부분의 소동맥의 평활근 세포에 위치하나 특히, 신장과 위장관 혈관에 풍부하다. 따라서 DA1 receptor만 선택적으로 자극하면 혈압 감소와 동시에 신혈류량, GFR, natriuresis 등의 증가를 기대할 수 있다. 본 약제의 elimination half-life는 10분이며, 60분 내에 steady state에 도달한다. Fenoldopam의 주입속도와 혈압 강하 정도에는 직선적인 관계가 있으므로 용량조절이 용이하다 (통상 용량은 0.1-1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 이다).

임상연구에서 fenoldopam은 nitroprusside에 비해 혈압 강하 효과는 비슷하였고, natriuresis, diuresis, GFR 호전 등이 관찰되었다. 또, thiocyanate toxicity나 광분해 작용이 없고, ICU 아닌 곳에서 conventional BP monitoring으로 사용이 가능하였다. 본 약제는 대부분의 고혈압 응급상황에서 nitroprusside 대신 사용가능하며, 수술 후 고혈압에도 효과적이고, radiocontrast-induced ARF 등의 예방에도 시도되고 있다.

부작용으로는 두통, 안면홍조, 어지러움, 빈맥 등이 있으며, EKG 변화와 안압 증가 등도 관찰될 바 있다.

2) Urapidil

α_1 -adrenergic blocker와 central serotonin antagonist (5HT_{1A} receptor)의 복합작용으로 강압효과를 나타내며, reflex tachycardia는 적다. 고혈압의 응급치료에 사용 가능하나 작용 시작시간과 목표치에 도달하는 시간은 nitroprusside보다 늦다.

참 고 문 헌

- 1) Weir MR, Hanes DS, Klassen DK: Antihypertensive drugs, in *The Kidney*, edited by Brenner BM, Philadelphia, Saunders, 2004, p2381-2451
- 2) Mann SJ: Hypertensive emergencies, in *Therapy in Nephrology and Hypertension*, edited by Brady HR, Wilcox CS, London, Saunders, 2003, p569-579
- 3) Oparil S, Weber MA: *Hypertension: A companion to Brenner and Rector's Kidney*. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2005
- 4) 박창규: 고혈압 치료의 새로운 약제. *대한내과학회지* **67**(5):461-466, 2004
- 5) Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to moderate hypertension. *Am J Hypertens* **15**:709-716, 2002
- 6) Krum H, Nolly H, Workman D: Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* **40**:117-123, 2002
- 7) Messerli F: Moxonidine; a new and versatile antihypertensive. *J Cardiovasc Pharmacol* **35**:S53-S56, 2000
- 8) Clozel M: Endothelin receptor antagonists: Current status and perspectives. *J Cardiovasc Pharmacol* **35**:S65-S68, 2000
- 9) Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E: Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertension* **17**:103-111, 2004
- 10) Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, Swedberg K: Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* **106**:920-926, 2002
- 11) Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'brien E: Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* **42**:1137-1143, 2003
- 12) Fisher ND, Hollenberg NK: Renin inhibition: What are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* **16**:592-599, 2005
- 13) Murphy MB, Murray C, Shorten GD: Fenoldopam: a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Eng J Med* **345**(21):1548-1557, 2001