고혈압 환자에 대한 이베사탄의 혈압강하효과 및 안전성을 평가하기 위한 양측 눈가림, 무작위 배정, 에날라프릴과의 비열등성 4상 임상시험

서울대학교 의과대학 내과학교실, 예방의학교실¹

김광일, 배장환, 강헌재, 서선예, 김상현, 오세일, 채인호, 조주희,
김명아, 김호수, 손대원, 오병희, 이명묵, 박영배, 최윤식, 박병주¹

=Abstract=

A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Clinical Trial for Safety and Efficacy of Irbesartan Compared with Enalapril in Patients with Essential Hypertension

Kwang-Il Kim, M.D., Jangwhan Bae, M.D., Hyun-Jae Kang, M.D., Sun-Ye Suh, R.N.,
Sang-Hyun Kim, M.D., Seil Oh, M.D., In-Ho Chae, M.D., Joo-Hee Zo, M.D.,
Myoung-A Kim, M.D., Hyo-Soo Kim, M.D., Dae-Won Sohn, M.D., Byung-Hee Oh, M.D.,
Myoung-Mook Lee, M.D., Young-Bae Park, M.D., Yun-Shik Choi, M.D., Byung-Joo Park M.D.¹

*Department of Internal Medicine, Department of Preventive Medicine¹
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Irbesartan, an orally active antihypertensive agent, effectively reduces blood pressure by blocking angiotensin II receptors without any significant adverse effects. The purpose of this study is to compare the antihypertensive efficacy, safety and tolerability of irbesartan and enalapril in hypertensive patients.

Methods : In this two centers, double-blind, randomized, non-inferiority study, the efficacy, safety and tolerability of once-daily irbesartan(150mg) versus once-daily enalapril(10mg) were evaluated over 8 weeks in 67 patients who had diastolic pressure between 95mmHg and 114mmHg on two measurements. If trough sitting diastolic blood pressure was equal to or greater than 90mmHg after a 4-week treatment period, the dosage for both study drugs was doubled until the end of the study. Baseline pressures, antihypertensive effect, side effects, laboratory findings were compared before and after treatment.

Results : Data from 57 of 67 patients were eligible for intention to treat analysis. After the 8 weeks treatment with dose titration, mean reductions in peak sitting diastolic blood pressure were 11.9mmHg(95% confidence interval 7.61~16.13) with irbesartan and 10.9mmHg(95% confidence interval 7.05~14.70) with enalapril. There was no significant difference between the two treatments in the percentage of patients achieving an effective blood pressure reduction or in the degree of change in mean systolic and/or diastolic blood pressure. Safety profiles were also similar between treatments.

Conclusions : The antihypertensive efficacy of once-daily administration of irbesartan is non-inferior to that of enalapril in hypertensive patients. Both irbesartan and enalapril are well tolerated with similar safety profiles.

Key Words : Angiotensin receptor blocker · Hypertension · Irbesartan.

교신저자 : 이명묵

소 속 : 서울대학교병원 내과

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28 (우편번호 110-744)

전 화 : Tel : (02) 760-3285 E-mail : mmlee@snu.ac.kr

서 론

고혈압은 뇌혈관과 관상동맥을 포함한 전신의 혈관에 동맥경화를 일으키는 주된 원인질환으로 연령의 증가에 따라 유병율이 증가하여 인구의 고령화가 급속하게 진행되는 현대 사회에서 그 중요성이 부각되고 있다. 그런데 항고혈압제 사용으로 혈압을 정상화시키면 고혈압에 의한 합병증과 사망률을 줄일 수 있음을 지난 수십 년간 진행된 대규모의 임상연구와 역학조사의 결과에서 확인할 수 있어 적절한 항고혈압제 사용의 중요성을 시사한다고 하겠다^{1,2)}. 항고혈압제는 확실한 강압효과로 지속적인 혈압 상승에 의한 합병증의 발생과 사망률을 감소시킬 수 있어야 하며 또한 부작용이 적어 환자의 순응도가 높아야 이상적이라 할 수 있겠다. 즉, 아무리 강압효과가 뛰어난 약제라 하더라도 부작용으로 인해 환자가 복용하지 않는다면 효과적이라고 할 수 없을 것이다. 현재 수많은 항고혈압제가 사용 가능하지만 고혈압치료제로 정상적인 혈압을 유지하는 환자는 소수에 불과하다. 즉, 기존 항고혈압제의 부작용으로 인한 순응도 저하는 지속적인 치료를 제한하여 결과적으로는 치료 효과적인 면에서도 만족할만한 성과를 보이지 못하게 하는 원인이라 하겠다.

안지오텐신 전환효소(Angiotensin Converting Enzyme, ACE) 억제제는 혈압강화제로서 유효성과 안정성이 이미 입증된 약제로서 특히 심근경색 후나 심부전이 동반된 경우 사망률을 유의하게 감소시키며 또한 당뇨병의 발생과 진행을 억제하는 것으로 알려져 있다³⁻⁷⁾. ACE 억제제는 안지오텐신 I이 체내 가장 강력한 혈관 수축제인 안지오텐신 II로 전환되는 것을 억제하며 그외 prostaglandin, bradykinin, substance P 등의 대사를 억제하여 혈중 농도를 상승시켜 혈관 확장을 비롯한 다양한 기전에 의해 강압 효과를 보인다고 알려져 있다. 그러나 ACE 억제제는 마른 기침이나 혈관부종 등

의 부작용을 초래할 수 있어 임상에서 일차적으로 사용하는 데 제한이 되고 있다. 한편, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 이러한 부작용이 없으며 chymase 등의 non-ACE pathway를 통한 안지오텐신 II의 작용도 효과적으로 차단할 수 있어 ACE 억제제보다 더 효과적인 혈압강화제가 될 수 있을 것으로 기대할 수 있다⁸⁻¹⁰⁾.

이베사탄(Irbesartan, 아프로벨[®])은 Sanofi Recherche가 발견하여 BMS (Bristol Myers Squibb)와 공동 개발한 약제로 1997년부터 유럽에 시판되었으며 국내에는 1999년 2월 본태성 고혈압을 적응증으로 하여 시판 허가되었다. 이베사탄은 경구 복용이 가능하고 펩타이드 구조를 가지지 않는 높은 선택성을 지닌 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 마른 기침이나 혈관부종 등의 부작용이 적을 것으로 예상된다. 본 임상시험은 고혈압 환자(이완기 혈압: 95~114 mmHg)에서 이베사탄 또는 에날라프릴을 8주간 투여했을 때의 항고혈압효과 및 안전성을 비교 연구하기 위한 시험으로서, 다기관, 무작위 양측눈가림시험으로 계획되었다.

연구대상 및 방법

1. 연구계획

본 임상시험은 고혈압 환자에서 1일 1회 이베사탄과 에날라프릴을 8주간 투여했을 때의 항고혈압효과 및 안전성을 비교 연구하기 위한 시험으로서, 2회 측정된 평균 이완기혈압이 95~114 mmHg인 환자는 8주간의 양측눈가림 투약 기간에 무작위로 배정되었으며 다른 항고혈압제를 사용중이던 환자는 2주간의 약물투여 중지기간(wash-out period)을 가진 후 무작위 배정되었다. 본 임상시험에서는 연구자가 다음 처치를 예상할 수 있는 확률을 최소화하기 위해 혼합블록 무작위배정법(Mixed Block Randomization Method)을 사용하였다. 시험 기

험 기관외의 총화변수는 없었으며 이베사탄군과 에날라프릴군의 배정비는 1:1 동일비율로 하였다.

2. 대상환자

서울대학교 병원과 보라매병원에서 본태성 고혈압으로 진단된 18세 이상의 환자 중 2회 측정한 안정시 좌위 확장기 혈압의 평균치가 95 mmHg~114 mmHg인 경우로 본 임상연구에 동의한 환자를 대상으로 하였다. ACE 억제제에 과민반응이나 금기를 가지고 있는 환자는 제외하였으며 그외 심한 심혈관계, 뇌혈관계, 신기능 장애가 있거나 이차성 또는 악성 고혈압 환자, 지난 6개월 사이 심근허혈이나 뇌혈관질환이 증명된 경우, 조절되지 않는 당뇨병환자도 제외하였다. 또한 혈중 potassium 수치가 3.5 mmol/l 미만이거나 5.5 mmol/l을 초과하는 경우 및 다른 검사실 수치 중 임상적으로 의미있는 비정상 소견을 보인 환자도 제외하였다. 효과적인 피임법을 사용하고 있지 않거나 불임수술을 하지 않은 가임여성은 제외하였다.

3. 피험자수 결정

본 임상시험은 이베사탄의 강압효과가 대조약인 에날라프릴의 강압효과에 비해 나쁘지 않음을 확인하는 비열등성 시험으로 표본수 추정을 위해 Lin이 제시한 '신뢰구간에 근거한 치료적 동등성 검정의 표본수 추정법(Sample size for therapeutic equivalence based on confidence interval)'을 이용하였다¹¹⁾. Lin의 방법을 이용하기 위해 에날라프릴과 이베사탄은 분산(σ^2)이 동일하다고 가정하고 동등성 인정 한계를 추정하기 위한 문헌을 고찰한 후 동등성 인정한계를 6 mmHg로 결정하였다. 분산(σ^2)에 대한 추정치는 이들의 합동분산(pooled variance, Sp^2)을 이용하였으며, 추정 결과 80.18이었다. 본 임상시험은 이베사탄의 혈압강하 효과가

에날라프릴의 혈압강하 효과보다 나쁘지 않다는 것을 보이기 위한 임상시험이므로 단측검정을 실시하였으며 5%의 유의수준과 80%의 검정력을 갖도록 하였다. 요구되는 피험자 수는 각 군당 28명씩 총 56명이며, 예상 탈락률을 15%로 가정하여 총 66명의 피험자를 등록할 것으로 계획하였다.

4. 연구방법

치료기간동안 피험자는 이베사탄과 에날라프릴 중 한 군에 무작위 배정되었다. 치료약 투여를 시작한 4주후 평균 좌위 확장기혈압이 90 mmHg 미만으로 조절된 피험자는 이전과 동량을 나머지 기간동안(5~8주) 계속 투여 받았으나 평균 좌위 확장기혈압이 90 mmHg 이상으로 혈압조절에 실패한 경우에는 이베사탄을 투여받던 환자에서는 1일 1회 150 mg에서 1회 300 mg으로, 에날라프릴을 투여받던 환자는 1일 1회 10 mg에서 1회 20 mg으로 증량하였다. 환자들은 임상시험 기간동안 매일 1회씩 아침식사때 1일 용량을 복용하도록 하였으며, 혈압에 영향을 줄 수 있는 약제의 복용은 연구기간 동안 금지되었으며 효력평가에 영향을 미치지 않아 계속 사용한 약제는 시험기간 중 용법용량을 변경하지 않도록 하였다. 이 연구는 실시기관의 임상시험 심사위원회에서 허가를 받았으며, 헬싱키 선언의 원칙에 따라 실시되었다.

매 방문 시(-2주, 0주, 4주, 8주) 마다 피험자로부터 앉은 자세에서의 혈압과 맥박을 측정하였다. 혈압은 표준 수은혈압계로 측정하였으며 모든 방문시에 같은 팔에서 측정하였다. 혈압 측정 시에는 적어도 10분 이상 앉은 자리에서 휴식을 취한 후, 수축기 및 확장기 혈압을 1분 간격으로 2번 반복 측정하였으며 연속적으로 측정한 혈압치의 차이는 5 mmHg 이하로 안정화 될 때까지 측정을 반복하였다. 측정한 혈압은 짝수로 기록하였으며 측정된 혈압이 접해있는 두 짝수 값에서 같은 거리에 있

는 경우 낮은 쪽의 혈압을 기록하였다. 첫 방문시 심전도, 흉부방사선 촬영, 일반혈액 검사, 혈액 일반 화학 검사, 요검사 등을 실시하였고, 병력 및 약물복용력과 자세한 이학적 검사를 실시하였다. 일반 혈액검사와 혈액 일반 화학 검사 및 요검사는 8주에 재실시하였고, 매 방문 때마다 이상반응을 포함한 피험자의 임상적 상태를 평가하였다.

피험자에게 바람직하지 않은 변화가 생겼을 경우, 연구자의 판단이나 혹은 피험자의 자의에 의해 중단하겠다고 결정한 경우는 임상시험에서 제외되었으며 또한 시험참가 이후 어느 때라도 평균 좌위 수축기혈압이 220 mmHg을 초과하거나 평균 좌위 이완기혈압이 114 mmHg를 초과하는 경우, 혹은 평균 좌위 이완기혈압이 60 mmHg이하이거나 평균 좌위 수축기혈압이 114 mmHg 이하인 경우에는 시험약제 투여를 중단하였다.

5. 자료의 통계적 처리

치료약 투여 전의 양군의 임상적 특성의 비교는 변수의 특성에 따라 Fisher's Exact Test, Chi-Square test, Student test 등을 사용하였다. 본 연구의 주결과변수는 약물 투여전과 약물 투여 8주 후의 평균 좌위 이완기 혈압의 감소정도의 차이이며 이는 혈압 강하정도에 대한 변수(투여 전 혈압-8주 후 혈압)를 생성한 후 일원 분산분석법(one-way analysis of variance)을 이용하였으며 약물투여전 이완기혈압의 영향을 보정하기 위해 공분산 분석(analysis of covariance)을 실시하였다. 유효성 분석의 보조결과변수는 4주 후의 평균 좌위 이완기혈압의 하강, 4, 8주 후의 좌위 수축기 혈압 및 심박수 변화, 용량조정이 필요한 환자의 분률, 유효율(평균 좌위 trough 이완기혈압이 90 mmHg 미만이거나 치료전에 비해 5 mmHg이상 감소한 경우를 유효한 것으로 판정), 약물 투여 전부터 약물 투여 8주까지 측정된 좌위 이완기 혈압에 대하

여 시간의 변화에 따른 혈압의 변화 양상 등으로 분률의 비교는 Chi-square 혹은 Fisher's Exact test를 이용하여 평가하였으며 약물투여전과 각 방문시점별 평균 좌위 이완기 혈압과 좌위 수축기 혈압의 변화에 대한 평가는 paired t-test와 약물투여전 좌위 이완기 혈압과 좌위 수축기 혈압을 공변량으로 보정한 공분산분석을 이용하였다.

또한 안전성 평가를 위해 임상시험 기간동안 시험자에 의하여 평가되었거나 피험자들이 호소하는 임상적 증상과 임상검사 이상소견, 활력징후 결과의 변동을 양군에서 비교하였다. 안전성 평가는 무작위 배정을 받은 피험자 중 적어도 1회 이상 시험약을 투약받은 피험자를 대상으로 분석하였다. 두 약물에서의 이상반응 발생율은 Chi-square 혹은 Fisher's Exact test를 이용하여 비교하였고, 이상반응의 빈도, 각각의 목록, 상세한 발현시간, 심각한 정도 및 시험 약물과의 인과관계 등을 요약하였으며, COSTART 시스템을 이용하여 신체계통별로 분류하였다.

모든 분석은 “의도된 대로(Intention-to-treat, ITT) 분석법”과 “계획서 순응 피험자(Per-Protocol, PP) 분석법”을 동시에 실시하였으며 통계분석은 SAS program(version 8.1)을 이용하였으며 유의수준은 5%로 하고 주결과변수를 제외한 나머지 변수에 대해서는 양측검정을 실시하였다.

결 과

1. 연구대상자들의 일반적인 특성

본 연구에 무작위 배정된 대상자는 이베사탄군 34명과 에날라프릴군 33명이며 이들 중 51명(이베사탄 투여군 23명, 에날라프릴 투여군 28명)이 임상시험을 완료하여 76.1%의 완료율을 보였으며 양군간의 차이는 없었다. 중도탈락 사유는, 피험자의 동의철회가 5명으로 가장 많았으며 모두 이베사탄

Table 1. Baseline characteristics of study patients

	Irbesartan (n=34)	Enalapril (n=33)	p value*
Male sex (%)	18 (52.9)	20 (60.6)	0.53
Age (year)	55.3±8.1	53.8±9.6	0.47
Height (cm)	162.2±5.6	165.1±9.5	0.14
Weight (Kg)	65.4±7.5	68.6±12.0	0.22
SBP (mmHg)	160.7±13.8	160.2±14.5	0.88
DBP (mmHg)	101.8±7.1	102.9±7.8	0.56
HR	74.3±8.9	74.1±7.7	0.93

SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, HR : heart rate

*p value by χ^2 test for gender and by t-test for continuous variables

Table 2. ITT 분석군을 대상으로 실시한 이완기혈압의 기저값과 방문 8주값 간의 비교

이완기혈압*	Irbesartan (N=21)	Enalapril (N=26)	Diff (N=47)
Baseline DBP (Mean±SD)	103.6±5.32	104.1±6.07	
8주 DBP (Mean±SD)	91.4±9.73	93.0±11.01	
No adjustment			
Mean (SEM)	11.8 (2.11)	11.0 (1.89)	0.80 (2.83)
95% C.I.	7.52~16.01	7.15~14.78	-4.90~6.51
p value*	<0.0001	<0.0001	0.78
Adjustment for baseline DBP			
Mean (SEM)	11.9 (2.11)	10.9 (1.90)	1.00 (2.84)
95% C.I.	7.61~16.13	7.05~14.70	-4.73~6.73
p value**	<0.0001	<0.0001	0.73

*p value by ANOVA, **p value by ANCOVA

투여군에서 이루어졌다. 그 외 이상반응이 발생한 경우 4명, 혈압조절에 실패한 경우 4명, 추적관찰 실패 3명이었다. 두 군간의 치료전 특성을 비교한 결과, 성비, 연령, 키 그리고 체중 등에서 유의한 차이가 없었으며 양군에서 좌위 수축기 혈압, 확장기혈압, 심박수등도 차이가 없었다. 또한, 심혈관계 병력상 고혈압의 평균 유병기간은 이베사탄 투여군이 5.1±7.2년, 에날라프릴 투여군이 4.7±8.4년으로 두 군의 유병기간도 차이가 없었다(Table 1).

2. 유효성 평가

1) 주결과변수 분석

ITT 분석은 무작위 배정받은 후 4주 이상 추적

관찰이 가능하였던 57명(이베사탄군 28명, 에날라프릴군 29명)을 대상으로 하였으며, PP 분석은 중대한 위반 없이 임상시험계획서에 잘 순응하여 치료를 받았으며, 마지막 방문까지 관찰이 이루어진 38명(이베사탄군 16명, 에날라프릴군 22명)을 대상으로 분석하였다. 유효성 평가의 주 결과 변수인 8주후 평균 좌위 이완기 혈압에 대한 ITT 분석은 대상군 중, 방문 8주에서 확장기 혈압 기록을 확인할 수 있었던 47명(이베사탄군 21명, 에날라프릴군 26명)에서 분석이 가능하였다. 먼저, 이완기 혈압의 기저치에 대한 보정을 하지 않은 단변수 분석에서는 이베사탄 투여군 평균 이완기혈압의 평균 변화량이 11.8 mmHg이었고, 에날라프릴 투여군 변화량은 11.0 mmHg이었으며, 이들 두 투여

Table 3. PP 분석군을 대상으로 실시한 이완기혈압의 기저값과 방문 8주값 간의 비교

이완기혈압*	Irbesartan (N=28)	Enalapril (N=29)	Diff (N=57)
Baseline DBP (Mean ± SD)	103.6±5.32	104.1±6.07	
4주 DBP (Mean ± SD)	94.2±12.09	96.0±9.22	
<u>No adjustment</u>			
Mean (SEM)	9.4 (1.89)	8.1 (1.86)	1.25 (2.65)
95% C.I.	5.60~13.18	4.41~11.86	-4.06~6.57
p value*	<0.01	<0.01	0.64
<u>Adjustment for the baseline DBP</u>			
Mean (SEM)	9.5 (1.89)	8.1 (1.85)	1.40 (2.65)
95% C.I.	5.68~13.25	4.35~11.78	-3.91~6.71
p value**	<0.01	<0.01	0.60

*p value by ANOVA, **p value by ANCOVA

Table 4. ITT 분석군을 대상으로 실시한 이완기혈압의 기저값과 방문 4주값 간의 비교

이완기혈압*	Irbesartan (N=16)	Enalapril (N=22)	Diff (N=38)
Baseline DBP (Mean ± SD)	103.6±4.84	103.7±6.27	
8주 DBP (Mean ± SD)	90.0±9.05	93.7±9.93	
<u>No adjustment</u>			
Mean (SEM)	13.6 (2.22)	10.0 (1.89)	3.63 (2.92)
95% C.I.	9.13~18.12	6.16~13.84	-2.29~9.54
p value*	<0.0001	<0.0001	0.22
<u>Adjustment for the baseline DBP¹⁾</u>			
Mean (SEM)	13.6 (2.21)	10.0 (1.88)	3.64 (2.90)
95% C.I.	9.16~18.11	6.17~13.81	-2.25~9.53
p value**	<0.0001	<0.0001	0.22

*p value by ANOVA, **p value by ANCOVA

군의 차이는 0.8 mmHg(95% C.I.; -4.90~6.51)로 신뢰구간의 하한치가 계획한 비열등성 인정한계인 -6 mmHg 이상임으로, 에날라프릴에 대한 이베사탄의 비열등성을 인정할 수 있었다. 양군에서 기저치 이완기 혈압의 영향을 배제하기 위해 공분산분석을 실시하였으며 그 결과 이베사탄 투여군의 평균 이완기혈압의 평균 변화량은 11.9 mmHg이었고, 에날라프릴 투여군 변화량은 10.9 mmHg로 두 투여군의 차이는 1.00 mmHg(95% C.I.; -4.73~6.73)로 신뢰구간의 하한치가 -6 mmHg이상으로, 공분산분석에서도 에날라프릴에 대한 이베사탄의 비열등성을 인정할 수 있었다(Table 2). 한편, 38명

의 PP분석군에서도 단변수 분석과 공변량 분석 모두에서 에날라프릴에 대한 이베사탄의 비열등성을 인정할 수 있었다(Table 3).

2) 보조결과변수 분석

이완기혈압의 기저값과 방문 4주후 측정값은 ITT 분석군에서 양군간 유의한 차이를 관찰할 수 없었으며 기저치의 이완기혈압의 영향을 보정한 후에도 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다(Table 4). 그러나 PP 분석군을 대상으로 단변수 분석을 한 결과 이베사탄 투여군의 변화량은 13.3mmHg, 에날라프릴 투여군의 변화량은 6.2 mmHg로 양군간의

Table 5. PP 분석군을 대상으로 실시한 이완기혈압의 기저값과 방문 4주값 간의 비교

이완기혈압*	Irbesartan (N=16)	Enalapril (N=22)	Diff (N=38)
Baseline DBP (Mean ± SD)	103.6±4.84	103.7±6.27	
4주 DBP (Mean ± SD)	90.4±8.70	97.5±9.30	
<u>No adjustment</u>			
Mean (SEM)	13.3 (2.10)	6.2 (1.79)	7.07 (2.75)
95% C.I.	9.00~17.50	2.56~9.81	1.48~12.65
p value*	<0.01	<0.01	0.01
<u>Adjustment for the baseline DBP</u>			
Mean (SEM)	13.3 (2.07)	6.17 (1.77)	7.09 (2.73)
95% C.I.	9.05~17.47	2.58~9.76	1.55~12.62
p value**	<0.01	<0.01	0.01

*p value by ANOVA, **p value by ANCOVA

유의한 차이가 있음을 관찰할 수 있었다(Table 5) ($p=0.01$). 한편, 수축기혈압의 변화는 ITT 분석군에서는 4주, 8주 모두 양군간 차이를 관찰할 수 없었으나 PP분석군에서는 8주후 변화량이 이베사탄군에서 21.2 mmHg, 에날라프릴군에서 12.5 mmHg로 양군간 유의한 차이가 있음을 관찰할 수 있었다.

한편, ITT 분석군에서 용량조정이 필요하였던 피험자의 분율은 이베사탄 투여군에서 53.6% (15명/28명), 에날라프릴 투여군에서 65.5% (19명/29명)로 양군간 차이가 없었으며($p=0.36$) PP 분석군에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(이베사탄 투여군 37.5% vs. 에날라프릴 투여군 68.2%, $p=0.06$). 앞서 정의한 유효율에 부합하는 환자의 분율도 이베사탄군 81.0%, 에날라프릴군 80.8%로 양군간 유의한 차이를 보이지 않았다($p=1.00$). 약물 투여 전부터 약물 투여 8주까지 시간의 변화에 따른 평균 이완기혈압, 수축기혈압과 심박수의 변화 정도를 평가하기 위하여 반복측정분산분석을 실시한 결과, 임상시험 진행에 따른 양군간 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 1-3).

3. 안정성 평가

이상반응으로 시험을 중단한 피험자는 4명으로, 이

Fig. 1. 방문시점별 평균 수축기 혈압의 변화

베사탄 투여군에서 3명, 에날라프릴 투여군에서 1명이었다. 이베사탄 투여군에서는 피부발진, 피부감과 불면, 어지럼증으로, 에날라프릴 투여군에서는 마른기침과 두드러기로 인해 시험을 중단하였다. 시험약제를 1회 이상 투여한 67명의 환자를 대상으로 안정성 평가를 시행하였다(이베사탄 투여군 34명, 에날라프릴 투여군 33명). 이상반응을 경험한 환자는 이베사탄 투여군에서 8명(23.5%), 에날라프릴 투여군에서 8명(24.2%)으로 양군간의 통계적 차이는 없었다($p=0.49$). 이상반응의 발생 건수는 모두 28건(이베사탄 투여군 13건, 에날라프릴 투여군 15건)으로 전체 임상시험기간 동안 각 피험자당 약 0.4건(이베사탄 투여군 0.4건, 에날라프릴 투여군 0.5건)의 이상반응을 경험한 것으로 이중 8건

Fig. 2. 방문시점별 평균 이완기 혈압의 변화

Fig. 3. 방문시점별 평균 심박수의 변화

(28.6%)이 시험약제와 관련이 있거나 불명인 것으로 평가되었다. 중증도 평가에서 대부분의 증상이 경증(26/27, 96.3%)이었으며, 중등증(Moderate)으로 평가된 경우는 에날라프릴 투여군에서 발생한 두드러기였다.

양군에서 발현된 이상반응이 가장 높은 신체계통은 호흡기계통으로 이베사탄 투여군이 5건(4명), 에날라프릴 투여군이 6건(4명)으로 모두 11건(8명)이 발생되었으며, 다음으로 신체일반에서 이베사탄 투여군이 2건(2명), 에날라프릴 투여군이 5건(5명)으로 모두 7건(7명)이 발생되었다. 각 신체계통별로 두 군간의 이상반응 발생률에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p>0.05$). 중대한 이상반응은 에날라프릴 투여군에서만 1건 발생하였는데 환자는 수술 후 합병증인 우이통증(Right otalgia)으로 재입원하였으나 이는 시험약과 관련이 없는 것으로 평가되었으며, 시험약은 계속 투여되었고, 중상도 소실되었다.

기침은 모두 6건이 발생되었으나(이베사탄 투여군 2건, 에날라프릴 투여군 4건) 두 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.43$). 기침의 발생이 약물과의 관련성이 명확하다고 판단되어 투약 중단된 경우는 1건으로 에날라프릴 투여군이었으며, 시험약물과의 관련가능성이 있음으로 판단된 경우는 1건으로 이베사탄 투여군이었으나 투약내용에 변화가 없었다. 이외 4건은 시험약물과의 관련이 없다고 판단되었다.

실험실적 검사에서 이베사탄 투여군에서 ALT 수치 상승, eosinophil 증가가 각각 3명에서 관찰되었으나 양군간 변화분율의 유의한 차이는 관찰할 수 없었으며 혈청 칼륨치가 비정상소견으로 변화한 경우는 관찰되지 않았으며 이학적 검사 및 흉부 X-선, 심전도 검사 등에서 약제 투여 전후로 양군간에 비교시 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

본 임상 시험은 평균 좌위 이완기 혈압이 95~114 mmHg인 고혈압 환자에서 안지오텐신 II 수용체 차단제인 이베사탄의 혈압 강하 효과와 안전성을 ACE 억제제인 에날라프릴과 비교하고자 하였으며 그 결과 이베사탄 하루 1회 150mg~300mg을 투여하는 것은 에날라프릴 10mg~20mg의 항고혈압 효과와 유사하였으며 안정성에 차이가 없음을 확인할 수 있었다.

고혈압과 심혈관계 질환과의 상관관계는 널리 알려져 있으며 특히 연령이 증가할수록 심혈관계 질환의 합병증의 발생이 증가하는 것으로 알려져 있다. 생활습관의 변화와 식이, 그리고 항고혈압제의 사용으로 혈압을 정상화하면 고혈압에 의한 심혈관계 질환의 발생을 감소시킬 수 있다. 즉, 항고혈압제로 혈압을 조절하면 뇌졸중의 발생을 40%, 심근경색의 발생을 25%, 그리고 심부전의 발생을

50% 감소시키는 것으로 알려져 있다¹²⁻¹⁴⁾. 따라서 항고혈압제의 선택에 있어 보다 확실한 강압효과라는 일차적인 목표를 만족시켜야 하는 것은 당연하다고 하겠다. 그러나 고혈압 환자는 다른 심혈관 질환, 신병증 등의 질환에 이환되어 있는 경우가 많아 항고혈압제 중 환자의 동반질환의 질병경과나 예후를 호전시키는데 유용한 약제의 선택이 역시 중요하다고 하겠다.

안지오텐신 II 수용체 차단제는 안지오텐신 II type I 수용체를 완벽하게 차단함으로써 ACE 이외 다른 pathway를 통해 생성된 안지오텐신 II의 약리작용도 억제하며 bradykinin의 상승을 초래하지 않아 ACE 억제제와 유사하게 레닌-안지오텐신계를 억제하는 동시에 부작용의 발생이 적을 것을 기대할 수 있다. 최근의 대규모 임상연구에서 안지오텐신 II 수용체 차단제는 심부전, 당뇨병성 신증에 동반된 고혈압의 치료에 있어 일차적인 항고혈압 약제로 인정받고 있으며 ACE 억제제와 유사한 효능과 함께 부작용의 발생이 적어 향후 임상에서 그 적응증을 넓혀 갈 것으로 생각된다.

이베사탄은 펩타이드 구조를 가지지 않는 높은 선택성을 지닌 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 특히 당뇨병성 신증을 동반한 고혈압 환자에서 심부전으로의 진행을 억제시키며 ACE 억제제에서 관찰되는 기침과 혈관부종 등의 부작용이 적어 일차적인 항고혈압제로 사용이 증가되고 있다. 특히 이베사탄은 다른 안지오텐신 수용체 차단제보다 월등한 안정성을 보이는 것으로 알려져 있는데 흔히 사용하는 300mg의 3배인 하루 900mg을 투여한 경우에도 부작용의 발생이 적으며 다른 안지오텐신 II 수용체 차단제에서 관찰되는 현기증, 두통, 백혈구 감소 등의 부작용 발생도 적은 것으로 보고되고 있다¹⁵⁻²¹⁾.

마른 기침은 임상에서 ACE 억제제를 사용을 제한하는 가장 흔한 부작용으로 문헌 보고에 의하면 약제 사용 후 5-20%에서 발생하며 특히 여성과

비흡연자에서 흔히 나타나는 것으로 알려져 있으며 심한 경우에는 약물을 중단하는 경우도 있다. ACE 억제제에 의한 마른 기침의 발생기전은 bradykinin, substance P 등의 축적과 관련 있을 것으로 생각되어지고 있으며 안지오텐신 II 수용체 차단제는 선택적으로 안지오텐신 II의 작용만을 억제하기 때문에 마른 기침이 적게 발생하는 것으로 알려져 있다²²⁻²³⁾. 본 연구에서도 에날라프릴군에서는 약물 투여 후 12.1%에서 마른 기침이 발생하였으나 이베사탄군은 5.8%에서 발생하여 기침의 적게 발생하는 것을 관찰할 수 있었다.

본 연구의 제한점으로 임상시험을 진행하는 동안 의약품업으로 인한 파업으로 인해 의료환경의 불안정하여 연구의 진행이 원활하지 못했고, 이에 따라 임상시험에서 탈락률이 높아 연구계획 단계에서 추정한 대상자 수를 만족시키지 못해 계획했던 80%의 검정력을 확보하는 데 실패하였다. 그러나 보조결과변수의 분석에서 이베사탄 투여군과 에날라프릴 투여군에 있어 동등한 정도의 혈압강화 효과를 관찰할 수 있었으며 안정성 평가에서도 양군간 유의한 차이를 관찰할 수 없어 이베사탄은 에날라프릴과 유사한 정도의 강압효과를 보이며 유의한 부작용의 발생도 관찰되지 않아 부작용으로 인해 ACE 억제제를 사용할 수 없는 환자에서 대체할 수 있는 약제로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 2000;35:539-543
2. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H. Blood pressure and cardiovascular morbidity and mortality rates in the elderly. *Am Heart*

- J 1997;134:758-763
3. The SAVE Investigators. *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial.* N Engl J Med 1992; 327:669-77
4. The SOLVD Investigattors. *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions.* N Engl J Med 1992;327:685-91
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. *The effect of angiotensin-converting enzyme inhibiton on diabetic nephropathy.* N Engl J Med 1993;329 :1456-62
6. Grag R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure.* JAMA 1995;273: 1450-1456
7. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.* N Engl J Med 2000;342: 145 - 153
8. Antman EM. *Cardiovascular therapeutics.* 2nd ed. W.B. Saunders Company, p 727-730, 2002
9. Grossman E, Messerli FH, Neutel JM. *Angiotensin II receptor blockers: equal or preferred substitutes for ACE inhibitors?* Arch Intern Med 2000;160:1905-11
10. Simon SR, Black HR, Moser M, Berland WE. *Cough and ACE inhibitors.* Arch Intern Med 1992 ;152 :1698-700
11. Lin SC. *Sample size for therapeutic equivalence based on confidence interval.* Drug Information Journal 1995;29:45-50
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.* Lancet 2002;360:1903-13
13. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. *Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification.* Hypertension 2000;35:539-43
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report.* JAMA 2003;289: 2560-72
15. van den Meiracker AH, Admiraal PJ, Janssen JA, Kroodsma JM, de Ronde WA, Boomsma F, Sissmann J, Blankestijn PJ, Mulder PG, Man In 't Veld AJ. *Hemodynamic and biochemical effects of the ATI receptor antagonist irbesartan in hypertension.* Hypertension 1995;25:22-9
16. Simon TA, Gelarden RT, Freitag SA, Kessler-Taub KB, Davies R. *Safety of irbesartan in the treatment of mild to moderate systemic hypertension.* Am J Cardiol 1998;82:

179-82

17. Pool JL, Guthrie RM, Littlejohn TW III, Raskin P, Shepherd A, Weber MA, Weir MR, Wilson TW, Wright J, Kassler-Taub KB, Reeves RA. *Dose-related antihypertensive effects of irbesartan in patients with mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 1998;11: 462 - 70*
18. Reeves RA, Lin C-S, Kassler-Taub K, Poulleur H. *Dose-related efficacy of irbesartan for hypertension: an integrated analysis. Hypertension 1998;31:1311 - 1316*
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60*
20. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-8*
21. Larochelle P, Flack JM, Marbury TC, Sareli P, Krieger EM, Reeves RA. *Effects and tolerability of irbesartan versus enalapril in patients with severe hypertension. Irbesartan Multicenter Investigators. Am J Cardiol 1997;80:1613-5*
22. Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R, Karlberg BE, Ramsay LE, Snively DB, Dobbins TW, Faison EP, Nelson EB. *Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. J Hypertens 1994;12:1387-93*
23. Grossman E, Messerli FH, Neutel JM. *Angiotensin II receptor blockers: equal or preferred substitutes for ACE inhibitors? Arch Intern Med 2000;160:1905-11*