건강한 자원자에서 Captopril의 집단 약동/약력학적 모델 연구[†]

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

이소영, 배균섭, 임형석, 조주연, 유경상, 박순성, 장인진, 신상구

= Abstract =

Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Captopril in Healthy Volunteers

So-Young Yi, Kyun-Seop Bae, M.D., Hyeong-Seok Lim, M.D., Joo-Youn Cho, Ph.D.,
Kyung-Sang Yu, M.D., Ph.D., Soon-Sung Park, M.D., Ph.D.,
In-Jin Jang, M.D., Ph.D., Sang-Goo Shin, M.D., Ph.D.

Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine, Clinical Pharmacology Unit

Background : Captopril, the first orally active inhibitor of the angiotensin-converting enzyme, is used widely in the treatment of hypertension and congestive heart failure. A model for 24-hour blood pressure considering diurnal variation was expected to be an approach for better understanding of plasma concentration-plasma angiotensin converting enzyme (ACE) activity-hypotensive effect relationships.

Methods : Data were obtained from a randomized, single blind, and crossover study in healthy subjects. As a first modeling step, a model for 24-hour ambulatory blood pressure measurement (ABPM) was developed from 12 subjects receiving placebo, then this placebo model was used in a final PK/PD model from 12 subjects receiving captopril 50 mg. A nonlinear mixed-effects model incorporating time gap (hysteresis) between PK and PD steps was applied. Model building was evaluated using the goodness-of-fit criteria and the change in MOFV (minimum objective function value).

Results : The time course of drug concentrations was best explained with a first order absorption and elimination one compartment open linear model. The ABPM data was best described by a model, which consisted of 2 cosine functions for diurnal fluctuation and a Hill's model using effect compartment for drug effect. Plasma captopril concentrations, plasma ACE activities, and diastolic blood pressures (DBP) were fitted simultaneously ($R^2=0.9357, 0.9685, \text{ and } 0.5966$, respectively). The estimated population mean value of clearance (CL/F) and the mean volume of distribution (V_d/F) were 54.2 L/hr (8.6 SE %) and 38.5 L (9.1 SE %), respectively. The plasma ACE activity at steady state (ACE_{ss}) and mean DBP were 37.0 U/L (7.6 SE %) and 69.3 mmHg (2.3 SE %), respectively. The maximum predicted fall in DBP was 13.5% (17.5 SE %) from the baseline. Inhibition of ACE activity resulting in 50% maximum hypotensive effect ($ACEI_{50}$) was 48.2% (7.8 SE %).

Conclusion : The time course of BP changes in each individual subject could be well characterized by this model. This population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of captopril can be used in determining the optimal regimen or evaluation of new drugs.

KEY WORDS : Captopril · Angiotensin converting enzyme · Blood pressure · Population pharmacokinetic/pharmacodynamic model.

[†]본 연구는 서울대학교 병원 대형공동연구(03-1993-051-0)의 지원으로 수행되었음.

교신저자 : 장인진

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28번지 ☎ 110-799

전 화 : (02) 740-8290 FAX : (02) 745-7996 E-mail : ijjang@plaza.snu.ac.kr

서 론

Captopril은 angiotensin converting enzyme (ACE) 억제제로 1977년 항고혈압 효과가 보고된 이후 현재 임상적으로 본태성 고혈압 및 심부전에 널리 사용되고 있는 약물이다^{1,2)}. Renin-angiotensin-aldosterone계(RAS)에 작용하여, angiotensin I 으로부터 강력한 혈관 수축물질인 angiotensin II 의 생성을 억제하는 강압기전을 가지고 있으며, 그 밖에 혈관확장 작용이 있는 bradykinin이 kinin으로의 분해 억제 작용도 이에 관여하고있다. Captopril은 구조적으로 -SH기를 가지고 있어, 혈장내의 알부민 및 기타 혈장단백과 쉽게 결합을 하고, thiol기를 가진 내인성 물질(cysteine, glutathion 등) 및 자신과도 disulphide 결합하여 불활성화된다²⁾. 이렇게 불활성화 된 결합체는 다시 가역적으로 captopril로 전환될 수 있기 때문에 체내 저장체로서의 역할을 하게 되어, 혈장 농도에서 예측된 유효시간보다 실제 약효지속시간이 길며, 약물의 유리농도와 강압효과간의 관계가 명확하지 않게 된다²⁾. Captopril 뿐 아니라 다른 ACE 억제제들의 혈장 약물농도와 강압효과도 hysteresis를 보여 혈장농도와 강압정도의 직접적인 상관 분석에 어려움이 보고되고 있다^{3,4)}. 그러나 각 반응간의 관계는 개별적으로 양적 분석만 되었을 뿐 혈장 약물 농도-ACE 활성 억제-강압효과를 함께 분석하여 전체적인 관계를 밝힌 연구는 아직 없었다^{5,6)}.

혈압은 나이와 혈압수준에 따라 변이(variability)가 크며, 정상혈압이라 할지라도 아침혈압이 저녁보다 높은 등의 circadian rhythm을 따른다⁷⁾. 또한 연속된 혈압측정시에도 처음 측정한 값이 이후 측정한 값보다 높은 경향이 있어, 24시간 혈압모니터(ambulatory blood pressure measurements; ABPM)를 이용한 혈압의 지속적인 측정이 권장된다⁸⁾. 그러나 ABPM으로 측정한 혈압도 적절한 1일 혈압모델이 없어 결국 일정시간으로 나누어 산술평균을 구한 비연속 측정치를 이용하거나⁹⁾, 수면시간, 식사시간 등의 생물학적 시간(biologic time)이 보정되지 못한 물리적 시간(clock time)으로 비교될 수 밖에 없었다. 이

러한 이유로 혈압강하의 정확한 평가를 위해 혈압의 일내변동(diurnal variation)을 고려한 1일 혈압모델이 요구되었다. 여러 연구에서 spline 함수, cosine 함수, Fourier analysis 등의 방법을 이용하여 1일 혈압을 모델링하였으나 파라미터의 수가 많이 필요하고 개인별 분석이라는 문제점이 지적되었다¹⁰⁾. 따라서 본 연구에서는 혈압의 일내변동을 고려한 약물투여전의 집단 1일 혈압을 모델링 하고, 이를 토대로 captopril 투여후 혈장 약물농도-ACE활성억제-강압효과로 이어지는 각 단계의 상관관계를 mixed-effects modeling¹¹⁾을 적용한 집단 약동/약력학적 모델링을 통해 검토하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

이상체중 10% 이내의 특별한 병력이 없고, 시험개시전 1주 이내에 타 약물을 복용하지 않았으며, 시험개시전 2주 이내에 임상검사 및 진찰을 실시하여 정상적인 간, 심 및 신기능을 지닌 자로 평가된 건강한 한국인 성인 남자 12명을 대상으로 하였다. 본 임상시험 계획서는 서울대학교병원 임상시험심사위원회에서 검토 승인되었으며, 시험에 참여하는 모든 자원자들은 그들이 이해할 수 있는 언어로 임상시험 내용에 대하여 충분히 설명을 듣고 서면동의 한 후에 참여하였다. 피험자들의 연령은 24.8 ± 1.4 세(평균 $\pm$ 표준편차), 체중은 63.2 ± 6.7 kg, 신장은 171.8 ± 3.7 cm이었다(Table 1).

2. 연구방법

1) 약물 투여 및 채혈

한 피험자가 captopril(Capril® 25 mg/tablet) 50 mg 및 이와 성상이 똑같은 위약을 1주간의 휴약기를 두고 각각 1회 경구투여 받는 교차시험설계(crossover design)에 의한 단일 맹검, 무작위배정 시험으로 진행하였다.

Table 1. Description of the data sets used and subject demographics

	Data set 1	Data set 2
Treatment	Placebo	Drug
No. of subjects	12	
Age (year)	24.8 ± 1.4	
Weight (kg)	63.2 ± 6.7	
Height (cm)	171.8 ± 3.7	
No. of plasma concentration measurements	None	95
No. of ACE activity measurements	None	180
No. of blood pressure measurements	752	742

Mean ± SD.

피험자는 투약 전일 오후 10시 이후부터 투약 후 4 시간 동안 공복 상태를 유지하도록 하였으며 투약후 24간 동안은 caffeine이나 알코올을 함유하는 음료의 섭취를 제한하였다. 투약은 200 mL의 물로 복용하였으며, 투약 2시간 후 150 mL의 음료수와 투약 4시간 이후 중식을 제공하였다. 투약직전 상박주전부에 heparin locked(100 unit/mL) i.v. catheter를 거치한 후 대조혈액을 24 mL 취하고 투약 후 20분, 40분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24 및 34시간에 각 12 mL를 채혈하였다.

2) 혈압측정

TM 2421(A&D)과 90207(Spacelabs)의 24시간 혈압 모니터기를 이용하여 위약 및 captopril 투여 20분전부터 투약시까지 3회 측정하고 이후 자정까지는 20분 간격으로, 자정이후부터 다음날 아침 8시까지는 1시간 간격으로 총 60회 정도를 측정하였다.

3) Captopril 혈장 농도 및 혈장 ACE 활성도 측정

Captopril농도 측정을 위해 채혈액 중 8 mL를 20 mg의 P-BPB(P-bromo-phenacyl bromide)와 0.2 M EDTA 및 Vitamin C 200 μ L을 함유하는 polyethylene tube에서 5분 진탕한 후 상온에서 15분 방치하였다. 유리 captopril이 P-BPB와 결합된 후 원심분리하여 혈장을 분리시키고 분석시까지 -20

℃에서 보관하였다. 농도 분석은 Kawahara등¹²⁾의 방법에 따라 자외선 검출기를 이용하여 HPLC로 분석하였다.

ACE 활성도 측정을 위해 나머지 4 mL의 혈액은 채혈 즉시 원심분리하여 액체 질소(-196℃)에 측정시까지 보관하였다. 혈장 ACE 활성도는 Hayakari 등¹³⁾의 방법에 따라 합성 기질인 Hippuryl-L-histidyl-L-leucine(HHL)가 hippuric acid로 가수분해되는 정도로서 측정하였다(Sigma Diagnostics).

4) 자료분석 및 모델링

각각 측정된 반응변수(response variable;captopril 혈장 농도, 혈장ACE 활성도, 강압효과) 및 인구학적 자료를 기술통계분석하여 전체적인 양상을 파악하고, SAS®6.12를 이용하여 혈장ACE 활성도 및 혈압의 경시적 변화의 차이를 반복측정 분산분석(repeated ANOVA) 하였다. Captopril 혈장 농도와 혈장ACE 활성도, captopril 혈장 농도와 강압효과, 혈장ACE 활성도와 강압효과 등의 그래프에서 hysteresis 여부와 전체적인 관계를 검토하였다.

NONMEM(version V, level 1.1)을 이용하여 각 반응변수에 대한 생리, 약리, 병리학적으로 가능성 있는 파라미터의 선정 및 파라미터간의 관계를 설정하고 영향인자(covariate)를 탐색하였다. 반응변수간에 hysteresis가 있는 경우 이를 해소하기위해 indirect

Table 2. Parameter estimates and standard errors of the final placebo model for diastolic blood pressure for data set 1

Parameter	Population mean (SE, relative %)	Interindividual variability CV % (SE, relative %)
Rhythm adjusted 24-hour mean BP (mmHg)	68.2 (2.03 %)	7.09 % (36.1 %)
Amplitude, first cosine term (mmHg)	-4.12 (26.0 %)	83.1 % (102.0 %)
Phase shift, first cosine term (hr)	6.98 (1.08 %)	NA
Amplitude, second cosine term (mmHg)	-6.21 (12.6 %)	36.8 % (36.3 %)
Phase shift, second cosine term (hr)	-29.5 (0.32 %)	NA
Clock time of first cosine term (hr)	NA	82.3 % (157.8 %)
Clock time of second cosine term (hr)	NA	51.3 % (76.8 %)
Residual error (ng/mL)	7.2 (5.68 %)	NA

NA : Not applied

response model¹⁴⁾ 혹은 effect compartment model¹⁵⁾ 등의 적절한 모델 및 파라미터들을 이용하여 hysteresis의 감소정도를 평가하였다. 각 모델들은 적합도 기준(goodness-of-fit criteria)에 따라 개별적 합의 정도, 잔차의 무작위적 분포, 관측치(observed value)와 개별예측치(individual predicted value) 혹은 집단에측치(population predicted value)간의 분포 등을 육안으로 검토하였으며, 최소목적함수값(MOFV; minimum objective function value)의 유의한 감소(χ^2 분포, $p < 0.05$, 자유도=1), 파라미터의 수, 파라미터간의 상관관계 및 파라미터의 변이계수(CV; coefficient of variation) 등을 고려하여 최종적으로 가장 적합한 모델을 선정하였다.

결 과

1. 집단 정상혈압(placebo blood pressure) 모델

위약투여시 24시간동안 측정된 혈압치를 이용하여 정상혈압을 모델링하였다. Hempel¹⁰⁾등의 1일 혈압 모델 및 Chakraborty¹⁶⁾등의 1일 cortisol 혈중농도 모델에 이용된 Fourier analysis와 이의 변형인 cosine 함수를 기본함수로 하여 검토한 결과 평균혈압변수에 주기성을 갖는 여러 cosine 함수를 더하는 모델

이 가장 안정적이었고, 모델선정 기준에 따라 Eq. 1과 같은 최종 모델을 얻었다. 1일 평균 확장기 혈압은 68.2 mmHg(2.03 SE %)였으며, 24시간 및 12시간을 주기로 하는 cosine 함수의 증폭값은 각각 -4.12 mmHg(26.0 SE %)와 -6.21 mmHg(12.6 SE %)로 일내변동양상을 반영하였다(Table 2, Fig. 1).

$$BP(t)_{placebo} = \theta_1 \cdot \exp(\eta_1) + \sum_{i=1}^2 \theta_{2i} \cdot (1 + \eta_{2i}) \cdot \cos\left(\frac{i \cdot 2\pi \cdot (t + \eta_{2i+1})}{24}\right) - \theta_{2i+1}$$

.....Eq. 1

θ_1 : rhythm adjusted 24-hr mean BP, θ_{2i} : amplitude of the cosine terms, θ_{2i+1} : phase shifts of the cosine terms, η_1 : interindividual variability on rhythm adjusted 24-hr mean BP, η_{2i} : interindividual variability in the amplitude, η_{2i+1} : interindividual variability on clock time

2. 집단 약동/약력학 모델

Captopril의 집단 약동/약력학 모델링은 약리기전

Fig. 1. Observed and population predicted placebo model for diastolic blood pressure

에 따라 혈장 약물 농도, 혈장 ACE 활성도, 강압효과 등의 순서대로 독립변수와 반응변수를 설정하여 진행하였으며, 전단계 모델에서 구해진 파라미터를 고정하여 다음 단계를 모델링하는 방법과 고정하지 않고 동시에 하는 방법을 모두 시행하여 비교하였다. 파라미터를 고정하지 않고 혈장 약물 농도, 혈장 ACE 활성도, 강압효과를 동시에 적합하는 것이 가장 MOFV는 낮았으나, 측정치수가 많은 혈압의 약력학모델에 중심이 맞추어져 약동학모델이 왜곡되었다. 따라서 집단 약동학 모델에서 얻은 파라미터를 고정한 상태에서 혈장 ACE 활성도와 혈압을 모델링하는 방법을 최종적으로 선택하였다.

1) 집단 약동학 모델

Captopril 50 mg 경구 투여 후, 최고 혈중농도 도달시간(T_{max})은 0.66 ± 0.21 시간 (평균 $\pm$ 표준편차)이었다. 이때의 최고 혈중농도(C_{max})는 893.67 ± 199.2 ng/mL이었으며, 이후 농도는 급격히 감소하여 대부분 투약 4시간 이후에 정량한계 이하가 되었다(Fig. 2). Captopril의 혈중 불활성화된 disulphide 결합체가 다시 가역적으로 captopril로 전환되어 혈중 유효농도가 지속되는 양상은 captopril 총 농

Fig. 2. Captopril concentration measurements (data points) and population prediction (solid line) after oral doses of captopril 50 mg in healthy volunteers.

도(total concentration)가 아닌 유리농도(free concentration)만을 측정할 본 분석법에서는 관찰할 수 없었다. 또한 ACE와의 포화결합 양상^{5,17)}을 적용한 2 compartment 모델이 1 compartment 모델보다 MOFV가 컸으며, 약동학적 파라미터와 연관된 신장, 체중, 나이 등의 유의한 영향인자(covariate)도 없었다. 최종적으로 captopril의 약동학모델은 1차 속도식을 따르는 1 compartment 모델(Eq. 2)로 선정하였고, 0차 속도로 흡수되는 시간을 파라미터로 추가하였다. 관측치와 개별 예측치간의 결정계수(R^2)는 0.9357로 적합도가 우수하였으며, 잔차분포도 무작위적이었다. Captopril의 흡수속도상수(k_a)는 10.4 hr^{-1} (34.4 SE %), 경구청소율(CL/F)은 54.2 L/hr (8.6 SE %), 분포용적(V_d/F)은 38.5 L (9.1 SE %)이었고, 이는 타 연구와 유사한 결과였다²⁾ (Table 3).

$$C(t) = \frac{F \cdot \text{Dose} \cdot k_a}{V \cdot (k_a - k)} \cdot (e^{-k \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \dots \dots \text{Eq. 2}$$

C : concentration, F : bioavailability, k_a :absorption rate constant, k :elimination rate constant, V:volume of distribution, t:time

Table 3. Parameter estimates and standard errors of the final PK model for data set 2

Parameter	Population mean (SE, relative %)	Interindividual variability CV % (SE, relative %)
CL/F (L/hr)	54.2 (8.6 %)	52.2 % (51.3 %)
Vd/F (L)	38.5 (9.1 %)	40.7 % (109.1 %)
Ka (hr ⁻¹)	10.4 (34.4 %)	NA
Duration, D1 (hr)	0.54 (7.2 %)	40.6 % (79.1 %)
Residual error		
Proportional CV % (SE %)	32.8 (9.3 %)	NA
Additive ng/mL (SE %)	8.36 (17.6 %)	NA

NA : Not applied

Table 4. Parameter estimates and standard errors of the final pharmacokinetic-pharmacodynamic model for diastolic blood pressure

Parameter	Population mean (SE, relative %)	Interindividual variability CV % (SE, relative %)
k _{eo} (hr ⁻¹)	2.08 (6.6 %)	263.4 % (41.6 %)
ACE _{ss} (U/L)	37.0 (7.6 %)	22.7 % (49.1 %)
ACE _{max} (U/L)	1 (NA)	NA
Ce ₅₀ (ng/mL)	0.0231 (119.9 %)	203.7 % (60.9 %)
γ ₁	0.126 (10.0 %)	15.1 % (58.7 %)
BP _{max} (%)	13.5 (17.5 %)	21.4 % (151.7 %)
ACEI ₅₀ (%)	48.2 (7.8 %)	20.2 % (139.9 %)
γ ₂	12.6 (17.3 %)	137.5 % (74.6 %)
Adjusted 24-hour mean BP (mmHg)	69.3 (2.3 %)	8.1 % (44.2 %)
Amplitude, first cosine term (mmHg)	7.21 (18.3 %)	33.2 % (98.2 %)
Phase shift, first cosine term (hr)	-21.8 (0.7 %)	NA
Clock time of first cosine term (hr)	NA	91.4 % (91.9 %)
Amplitude, second cosine term (mmHg)	7.00 (13.5 %)	22.2 % (90.0 %)
Phase shift, second cosine term (hr)	5.53 (2.9 %)	NA
Clock time of second cosine term (hr)	NA	70.5 % (40.6 %)
Residual error (SE %)		
ACE residual error (U/L)	2.27 (6.3 %)	
BP residual error (mmHg)	7.30 (3.3 %)	

NA : Not applied

2) 집단 ACE 활성도 모델

혈장 ACE 활성도는 captopril 투여후 곧바로 억제되기 시작하여 투약 20분 후부터 유의한 감소를 나타내었고(RM ANOVA, $p < 0.05$), 혈중 captopril이 거의 사라진 투약 후 4시간에도 63.58%가 억제되었으며, 투약 34시간 후에도 억제율이 5.8%이었다. 혈장 약물 농도와 혈장 ACE 활성도간의 hysteresis를 극복하기 위해 indirect response model¹⁴⁾ 및 effect compartment model¹⁵⁾을 검토한 결과 Hill's model에 의한 effect compartment의 적용이 더 우수하였다. 최종모델은 Eq. 3과 같으며, 추정치와 개별 예측치간의 결정계수(R^2)는 0.9685로 적합도가 우수하였다. 항정상상태에서의 혈장 ACE 활성도는 37.0 U/L (7.6 SE %) 였고, 적합 후 잔차가 2.27 U/L (6.3 SE %) 였다. 혈장 ACE 활성을 50% 억제하는 effect site에서의 농도(Ce_{50})는 0.0231 ng/mL(119.9 SE %)로 매우 낮았고 개체간변이는 203.7%로 컸다. ACE 활성도의 sigmoidity(Hill's coefficient)도 0.126(10.0 SE %)으로 작아 effect site에서 소량의 약물 농도로도 혈장 ACE 활성이 억제됨을 알 수 있었다(Table 4, Fig. 3).

$$ACE(t) = ACE_{ss} \cdot \exp(\eta_1)$$

$$\left(1 - \frac{ACE_{max} \cdot Ce(t)^{r_1 \cdot \exp(\eta_3)}}{(Ce_{50} \cdot \exp(\eta_2))^{r_1 \cdot \exp(\eta_3)} + Ce(t)^{r_1 \cdot \exp(\eta_3)}} \right) \dots \dots \dots \text{Eq. 3}$$

ACE_{ss} : steady state ACE activity at $C=0$,
 ACE_{max} : maximum attainable fractional decrease in ACE activity, Ce : concentration of effect site, Ce_{50} : concentration resulting in 50% ACE_{max} , r_1 : sigmoidity (Hill's coefficient)

3) 집단 혈압강하 모델

Captopril 투여후 1시간 간격으로 구한 평균 확장기 혈압을 위약투여시의 평균혈압과 비교시 통계적으로는 유의하게 감소하지 않았으나, 투약 후부터 10시간 정도까지 감소되는 양상을 보였다. 보다 명확한 강

Fig. 3. Plasma ACE activity measurements (data points) and population prediction(solid line) after oral doses of captopril 50 mg in healthy volunteers.

압효과 및 혈장농도, 혈장 ACE 활성도와와의 관계를 평가하기 위해 앞서 구한 정상혈압모델을 이용하여 여러방법으로 집단 혈압강하효과를 모델링하였다. 혈장 ACE 활성도로 강압효과를 모델링한 경우는 잘 적합하였으나 파라미터에 임상적 의미를 부여할 수 없는 단점이 있었다. 혈장 ACE 활성도를 혈장 ACE 활성 억제도(%)로 바꾸어 Hill's model에 의한 강압효과를 모델링 한 경우는 처음 모델과 MOFV가 비슷하였고 파라미터의 임상적 해석이 가능하여 최종모델로 선정하였다(Eq. 4). 시행된 모든 모델에서 인구학적자료 및 임상검사치 등의 유의한 영향인자(covariate)는 없었다. Captopril 50 mg 경구투여 후 1일 평균 확장기혈압은 69.3 mmHg(2.3 SE %)로 위약투여시와 비슷하였으나 위약투여시 혈압의 최고 13.5% (17.5 SE %)가 하강하였으며, 적합 후 잔차는 각 7.30 mmHg(3.3 SE %)였다. 혈압하강의 50%가 일어나는 ACE활성 억제도($ACEI_{50}$)는 48.2%(7.8 SE %)였고, 혈압의 sigmoidity(Hill's coefficient)는 12.6(17.3 SE %)으로 커서 $ACEI_{50}$ 근처에서 가파른 강압양상을 나타내었다. 24시간을 주기로 하는 cosine 함수의 증폭값은 7.21 mmHg(18.3 SE %)로 위약투여시보다 증가하였으며, 12시간을 주기로 하

Fig. 4. Diastolic blood pressure measurements (dotted lines) and population prediction (solid line) after oral doses of captopril 50 mg in healthy volunteers.

는 cosine 함수의 증폭값은 7.00 mmHg(13.5 SE %)로 위약투여시와 비슷한 일내변동양상을 나타내었다(Table 4, Fig. 4).

$$BP(t) = BP(t)_{\text{placebo}}$$

$$\left(1 - \frac{BP_{\max} \cdot \exp(\eta_1) \cdot ACE(t)^{\gamma_2 \cdot \exp(\eta_3)}}{(ACEI_{50} \cdot \exp(\eta_2))^{\gamma_2 \cdot \exp(\eta_3)} + ACE(t)^{\gamma_2 \cdot \exp(\eta_3)}} \right) \dots \text{Eq. 4}$$

BP_{placebo} : BP in placebo group, $BP_{\max}$: maximum attainable fractional decrease in BP, ACEI: inhibition of ACE activity $[(ACE_{ss} - ACE(t)) \cdot 100 / ACE_{ss}]$, $ACEI_{50}$: ACEI resulting in 50% $BP_{\max}$, γ_2 : sigmoidity(Hill's coefficient)

고 찰

Captopril은 매우 소량의 조직농도에서 ACE활성이 억제되므로 혈중약물농도의 소실 후에도 ACE활성이 억제되어 혈중약물농도와 ACE활성억제간에 anticlockwise hysteresis를 나타낸다. 그러나 ACE활성 억제도와 강압효과 사이에는 sigmoidity(Hill's coefficient: 12.6)가 커서 $ACEI_{50}$ 인 48.2% 이하에

서는 급격하게 강압효과가 감소하게 되므로, 혈압강하는 ACE활성 억제보다 지속되지 않는다. 즉, 약물투여 후 신속하게 혈장농도와 ACE활성 억제도가 최고치에 도달하게 됨에 따라 혈압도 지연 없이 하강하고, 이후 ACE활성 억제도가 감소하여 투여 후 10시간 정도에 혈압은 위약투여 시와 거의 비슷하게 되나 ACE활성은 34시간 정도까지도 억제된다(Fig. 5). 이는 cilazapril이나 enalapril이 혈장 농도와 혈장 ACE활성 억제간에 sigmoidal한 관계가 있고, 혈장 ACE활성억제와 강압효과간에 biphasic한 양상을 나타내는 것과 유사하나, cilazapril은 혈장 ACE활성이 90% 이상 억제되어야 강압효과를 나타내는 것과는 다른 특성이었다^{3,18)}. ACE억제제는 각 약물특성에 따라 혈장 농도-혈장 ACE활성-강압효과와의 관계가 다를 수 있는데, 강압기전이 RAS계를 통한 생화학적 과정 및 다른 연관물질과의 생리적인 feedback등의 복잡한 과정을 거쳐야 하고, prodrug인 경우는 혈중에서 활성형으로 변화하는 과정에서 시간의 지연이 생길 수 있기 때문이다.

혈압강하제의 정확한 평가를 위해서는 혈압의 일내변동을 고려한 1일 혈압 모델이 필요하다. 일내변동을 고려하지 않은 단순한 투약전 시점 혹은 위약투여시의 절대적 시간과의 혈압비교는 통계적인 차이를 보이지더라도 무의미할 수 있다. 대리변수인 혈장 ACE활성과 강압효과와의 관계가 명확하지 않다는 기존의 보고와는 달리³⁾, 본 연구에서는 혈압의 일내변동을 고려하여 강압효과를 평가함으로써 혈장 농도-혈장 ACE활성-강압효과와의 관계를 효과적으로 분석할 수 있었다. 1일 혈압모델은 ABPM으로 측정된 혈압 측정치를 모두 변형 없이 이용할 수 있고, 고정효과(fixed effects)와 무작위효과(random effects; interindividual, residual or intraindividual variability)도 nonlinear mixed-effects modeling을 통해 쉽게 적용할 수 있었다. 이렇게 24시간 모니터(ABPM)를 이용하여 구한 1일 혈압 모델은 풍부한 데이터를 갖는 장점 때문에 미 FDA에서도 신약허가의 자료 활용여부의 가능성을 검토하기 시작하였고,

Fig. 5. Simulated plasma captopril concentration(triangle line), % inhibition of plasma ACE activity(open circle line), and hypotensive effect(dotted and solid line) after oral doses of captopril 50 mg in healthy volunteers.

기존의 수은혈압계로 측정한 혈압과의 일치도 및 표준화된 모델 등의 몇가지 문제점을 해결하면 혈압강하제의 훌륭한 평가방법이 될 수 있을 것이다¹⁰⁾.

본 연구는 건강한 한국 남성 12명이라는 제한된 대상으로 진행하였기 때문에 집단 약물/약력학 모델로는 한계가 있었다. 균질한 집단의 데이터이므로 개인간 변이(interindividual variability)가 제대로 반영되지 못했고, 유의한 영향인자도 찾을 수 없었다. 혈압은 일내변이(intraday variation)뿐 아니라 일간변이(interday variation)도 커서 interoccasion variability의 적용을 통해 혈압모델을 유의하게 개선시킬 수 있지만^{10, 19)}, 본 연구에서는 한 사람이 위약투여와 약물투여시에 한번씩만 참여했기 때문에 interoccasion variability를 적용하지 못했다. 따라서 다양한 집단에서 개인별로 혈압을 수일간 반복 측정함으로써 강압효과와 연관된 생리, 약리, 병리학적 파라미터

의 산출과 interoccasion variability 도입을 통해 보다 향상된 모델링이 가능할 것으로 기대된다.

또한 renin-angiotensin-aldosterone system (RAS)과 연관된 여러 질환과 작용약물에 대한 유전적 다형성(genetic polymorphism)이 angiotensinogen, ACE, angiotensin II type I receptor 및 aldosterone 등에서 보고되어왔다²⁰⁻²⁷⁾. 이중 ACE의 유전적 다형성은 16번 유전자의 intron중 287bp가 deletion된 경우로 한국인은 약 32%, 일본인은 30~40%, 서양인은 55~59%가 deletion/deletion (D/D)형에 해당되며²⁰⁾, 이러한 유전적 다형성에 따라 ACE 활성도의 기저값 및 약물반응이 차이를 보였다^{21, 24, 25)}. 본 연구에서도 ACE억제제 투여에 대한 RAS에서의 반응을 나타내는 파라미터인 K_{00} 및 Ce_0 와, 강압효과모델의 강압양상 파라미터인 γ_2 의 개인간변이가 큰 것으로 관찰되었다. 이러한 결과에 대한 부분적 원인으로 유전적 다형성이 고려될 수 있으나,

아직 RAS에서의 유전적 다형성과 약효와의 관계가 명확하게 밝혀지지 않았고, 본 연구에서 genotyping을 하지 못하였기 때문에 ACE 활성도나 혈압강하모델의 변이를 무작위효과로서만 해석하였다. 그러나 이후 RAS에서의 유전적 다형성에 따른 검토 및 모델링이 필요할 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. *Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. Science.* 1977;196:441-4
2. Duchin KL, McKinstry DN, Cohen AI, Migdalof BH. *Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. Clin Pharmacokinetics* 1988;14:241-59
3. Belz GG, Kirch W, Kleinbloesem CH. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors: relationship between pharmacodynamics and pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet* 1988;15:295-318
4. Dzau VJ. *Mechanism of action of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in hypertension and heart failure, role of plasma versus tissue ACE. Drugs.* 1990;39(suppl. 2):11-16
5. Toutain PL, Lefebvre HP, King JN. *Benazeprilat disposition and effect in dogs revised with a pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling approach. JPET* 2000;292:1087-93
6. Donnelly R, Meredith PA, Elliott HL, Reid JL. *Kinetic-dynamic relations and individual response to enalapril. Hypertension.* 1990;15(3):301-9
7. Pickering TG. *Ambulatory monitoring and the definition of hypertension. J Hypertens* 1992;10:401-9
8. Yarows SA, Khoury S, Sowers JR. *Cost effectiveness of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in evaluation and treatment of essential hypertension. Am J Hypertens.* 1994;7:464-8
9. Cugini P, Leone G, DiPalma L, Battisti P, Wilson DW, Kawasaki T. *Construction of reference standards for blood pressure monitoring from womb to tomb. Statistician.* 1990;39:285-99
10. Hempel G, Karlsson MO, Alwis DP, Toubanc N, McNay J, Schaefer HG. *Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of moxonidine using 24-hour ambulatory blood pressure measurements. Clin Pharmacol Ther.* 1998;64:622-35
11. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. *Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J Pharmacokinet Biopharm.* 1997 5:445-79
12. Kawahara Y, Hisaoka M, Yamazaki Y, Inage A, Morioka T. *Determination of captopril in blood and urine by high-performance liquid chromatography. Chem Pharm Bull* 1981;29:150-7
13. Hayakari M, Kondo Y, Izumi H. *A rapid and simple spectrophotometric assay of angiotensin-converting enzyme. Anal Biochem* 1978;84:361-369
14. Jusko WJ, Ko HC. *Physiologic indirect response models characterize diverse types of pharmacodynamic effects. Clin Pharmacol Ther.* 1994;56:406-19
15. Fuseau, Sheiner LB. *Simultaneous modeling of*

- pharmacokinetics and pharmacodynamics with a non-parametric pharmacodynamic model. Clin Pharmacol Ther* 1984;35:741-73
16. Chakraborty A, Krzyzanski W, Jusko WJ. *Mathematical modeling of circadian cortisol concentrations using indirect response models: comparison of several methods. J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.* 1999;29:23-43
 17. Tagawa K, Mizobe M, Noda K. *A saturable tissue-angiotensin I converting enzyme binding model for the pharmacokinetic analysis of imidapril, a new ACE inhibitor, and its active metabolite in human. Biol. Pharm. Bull.* 1995;18(1):64-69
 18. Nilsen OG, Sellevold OF, Romfo OS, Smedsrud A, Grynne B, Williams PEO, Kleinbloem CH. *Pharmacokinetics and effects on renal function following cilazapril and hydrochlorothiazide alone and in combination in healthy subjects and hypertensive patients. Br J Clin Pharmacol* 1989;27(suppl.2):323-8
 19. Lalonde RL, Ouellet D, Kimanani EK, Potvin D, Vaughan LM, Hill MR. *Comparison of different methods to evaluate population dose-response and relative potency: Importance of interoccasion variability. J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1999;27(1):67-83
 20. Sohn DR, Kwon JT, Kim HK. *The genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme in a Korean population. Kor J Clin Pharmacol Ther* 1996;4(1):3-10
 21. Ohmichi N, Iwai N, Uchida Y, Shichiri G, Nakamura Y, Kinoshita M. *Relationship between the response to the angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril and the angiotensin converting enzyme genotype. AJH* 1997;10:951-955
 22. Aroon D, Hingorani, Haiyan J, Patricia A. Stevens, Hoper R, Dickerson JEC, Brown MJ. *Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and response to angiotensin converting enzyme inhibition. J Hypertens* 1995;13(12):1602-1609
 23. Dudley C, Keavney B, Casadei B, Conway J, Bird R, Ratcliffe P. *Prediction of patient response to antihypertensive drugs using genetic polymorphisms: investigation of renin-angiotensin system genes. J Hypertens* 1996; 14:259-62
 24. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Miyazaki M, Nagasawa R, Kawaguchi Y, Kubo H, Ichikawa I, Sakai O. *role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. J Clin Invest* 1995;96:2162-9
 25. Mizuiri S, Hemmi H, Inoue A, Takano M, Kadomatsu S, Tanimoto H, Tanegashima M, Hayashi I, Fushimi T, Hasegawa A. *Renal hemodynamic changes induced by captopril and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. Nephron* 1997;75:310-4
 26. Takahashi N, Murakami H, Kodama K, Kasagi F, Yamada M, Nishishita T, Inagami T. *Association of a polymorphism at the 5'-region of the angiotensin II type I receptor with hypertension. Ann Hum Genet* 2000;64:197-205
 27. Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Furukawa T, Isshiki T, Sato T, Yamori Y, Yazaki Y. *Comprehensive analysis of the renin-angiotensin gene polymorphisms with relation to hypertension in the Japanese. J Hypertens* 2000;18:1025-2032