

## 고혈압의 새로운 치료방법

충북대학교 의과대학 내과학교실

조 명 찬

### New strategies in the treatment of hypertension

Myeong-Chan Cho, M.D., Ph.D.

*Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine,  
Medical Research Institute, Cheongju, Korea*

Hypertension is a major independent risk factor for the development of coronary artery disease, heart failure, stroke, and renal failure. Despite many experimental and clinical trials, no optimal strategy for the treatment of hypertension has been established.

This editorial comment presents recent advances in the treatment of hypertension based on randomized clinical trials. This review also introduces the effects of alternative medicine and novel antihypertensives agents and covers some emerging concepts, such as vaccination, gene therapy, and individualized therapy, that will shape the approaches to treatment in the years to come. (Korean J Med 76:409-415, 2009)

**Key Words:** Hypertension; Treatment; Vaccine; Gene therapy; SNP

### 서 론

고혈압은 심근경색, 뇌졸중, 심부전, 말초혈관 질환 등 심뇌혈관 질환을 일으킴으로써 이환율 및 사망률을 높이는 매우 중요한 질병이다. 우리나라의 국민건강영양조사 제4기 1차년도인 2007년의 조사결과에 의하면 만30세 이상 성인의 고혈압 유병률은 24.9% (남자 27.1%, 여자 22.1%)이며 남녀 모두 연령이 높을수록 증가하는 경향을 보였고, 고혈압의 인지율, 치료율 및 조절률은 각각 63.5%, 54.8%, 38.0%로 고혈압의 관리현황은 과거 10년간 지속적으로 호전되고 있기는 하나 아직 미흡한 실정이다.

고혈압의 병인으로 유전, 연령, 비만, 영양, 운동, 스트레스 등이 관련요인으로 알려져 있으며, 고혈압에 대한 치료는

현재까지 끊임없이 연구되어지고 발전되어져 왔다. 현재까지의 고혈압 치료방법은 주로 생활 습관의 변화와 약물 치료가 가장 중요하며, 고혈압치료를 위한 두 방법 모두가 효과를 얻으려면 환자의 순응도가 높아야만 가능하다. 한 보고에 의하면 고혈압 환자의 약 27% 정도만이 그들에게 주어진 치료방법을 준수한다고 할 정도로 실제 고혈압 환자의 순응도는 두 가지 치료방법 모두에서 높지 않으며, 이로 인해 적절한 고혈압 관리가 실패하게 되는 주된 요인으로 남아 있다.

따라서 이러한 낮은 순응도를 해결함과 동시에 지속적인 효과를 지니고 부작용도 적은 고혈압의 치료방법이 요구되었으며, 이를 대체할 치료방법으로 고혈압 백신 및 유전자 치료 등이 개발 중에 있다. 또한, 고혈압의 원인 중 중요한

\* This paper was supported by the Research Center for Bioresource and Health and ITEP & MKE and by the Stem Cell Research Program of the Ministry of Science & Technology (grant M10641450001-06N4145-00110).

요인으로 자리 잡고 있는 정신사회적인 스트레스에 대해 명상, 이완, 바이오피드백과 같은 스트레스 감소 프로그램들이 소개되고 있으며, 이와 더불어 침술이나 자연요법과 같은 대체요법들이 개발되고 그들의 효과가 검증되고 있다. 항고혈압제 역시 꾸준히 연구 개발되어 새로운 고혈압 약물들이 개발되어 기존의 약물에 대한 개선뿐만 아니라 새로운 기전의 약물이 연구되고 있다. 또한, 개인마다 다양한 유전자 다형성을 조사하여 개개인의 맞춤 치료에 대한 연구 역시 고혈압 치료에 있어 새로운 장을 열 수 있는 분야이다. 본 특집호에서는 고혈압의 여러 유형에 따른 치료방법과 현재 진행되고 있는 고혈압의 새로운 치료방법에 대해 알아보고, 앞으로의 적용가능성 및 잠재력을 검토하고자 한다.

### 고혈압의 분류와 유형에 따른 치료방법

혈압의 측정이 고혈압의 진단과 치료의 결정 및 예후에 매우 중요한 역할을 하므로 혈압을 언제, 어디서, 어떤 상황에서 측정하였나 하는 것을 알아야 한다. 진료실에서 측정하는 혈압(office BP)뿐만 아니라 활동 중 혈압(ambulatory BP)과 자가혈압(가정혈압, self or home BP)이 표적장기의 손상 유무와 예후에 연관성이 있다는 것이 보고되었다. 고혈압의 분류에 있어 JNC-7 분류(정상, 고혈압 전단계, 고혈압 1, 2기)가 가장 널리 사용되나, 실제 임상에서는 여러 가지의 유형으로 나누어 진료에 이용한다. 즉, 수축기 고혈압, 이완기 고혈압, 아침고혈압, 백의고혈압(white-coat hypertension), 가면고혈압(활동성고혈압, masked hypertension), 가성고혈압,

기립성(체위성) 저혈압 등의 아형으로 나눌 수 있으며, 이외에도 혈압의 변동, 치료반응, 주야간 혈압 차이에 따라 불안정 고혈압, 발작성 고혈압, 저항성 고혈압, dipper와 non-dipper로 구분하기도 한다. Women's Health Study에 의하면 고혈압 전단계의 여성은 정상혈압군에 비해 심혈관사고가 약 2배 이상 증가하며, 다른 연구에 따르면 당뇨와 동반된 경우에는 위험도가 4배 정도 상승한다고 하여 표적장기의 손상이 일어나기 전인 고혈압 전 단계부터 생활 습관의 개선 등 혈압조절을 하여야 한다고 주장되고 있다. 또한, 활동성 혈압이나 자가혈압의 측정에 의한 데이터를 분석하여 항고혈압제의 용량조절, 투약 횟수와 시기의 변경함으로써 이른 아침의 갑작스런 혈압상승(early morning BP surge)을 막고 하루 종일 혈압조절이 잘 되게 하여 뇌졸중 같은 고혈압의 합병증을 예방하고 있다. 최근에는 고혈압치료의 새로운 표적으로 맥파전파속도, augmentation index, 중심동맥혈압 등이 이용되고 있다.

대한고혈압학회에서 2007년 혈압모니터지침서를 발행하면서 혈압 측정방법에 따른 고혈압의 기준을 제시하였으며(표 1), 백의고혈압과 가면고혈압에서 진료실, 자가 및 활동혈압을 이용한 치료전략을 제시하였다(그림 1).

### 고혈압 백신과 유전자 치료

레닌-안지오텐신 시스템(renin angiotensin system, RAS)은 정상적인 심혈관계 기능 유지를 위해 필요하며, 고혈압과 심부전과 같은 질병의 형성에도 관여하는 등 중요한 역할을

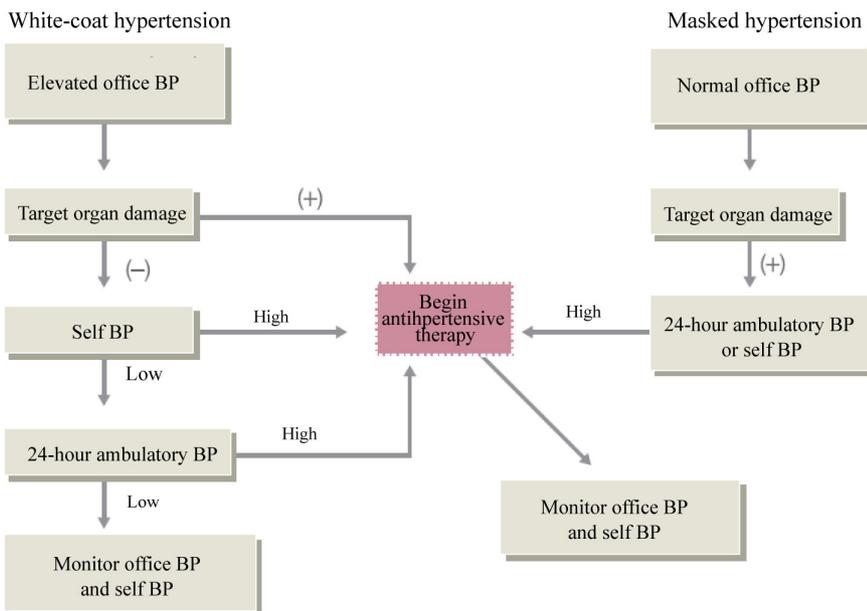


Figure 1. Treatment strategies for white-coat hypertension and masked hypertension

**Table 1. Proposed reference values for hypertension according to BP measurements**

	Systolic BP (mmHg)	Diastolic BP (mmHg)
Office BP	≥140	≥90
Ambulatory BP		
24-Hour mean BP	≥125	≥80
Daytime mean BP	≥135	≥85
Nighttime mean BP	≥120	≥75
Self or home BP	≥135	≥85

Adopted from the "Blood Pressure Monitoring Guidelines (2007)" of Korean Society of Hypertension.

하고 있다. 결과적으로 RAS는 안지오텐신 전환 효소 억제제 (ACEI)나 안지오텐신 II 수용체 길항제(ARB)의 개발과 더불어 임상적으로 혈압을 조절하는 중요한 대상이 되어 왔다<sup>1)</sup>. 그러나 약물의 뛰어난 효과와 더불어 기침, 저혈압, 혈관 신경성 부종과 같은 부작용 그리고 경구투여로 인한 낮은 환자의 순응도는 문제점으로 제시되어 왔다. 따라서 RAS를 표적으로 하는 고혈압 조절의 차선책으로 안지오텐신에 대한 백신요법이 제시되었다. 안지오텐신에 대한 백신요법은 백신의 긴 반감기로 인해 환자의 순응도를 개선시킬 뿐만 아니라, 주간 혈압 조절의 개선 그리고 기존의 항고혈압제 사이에서 발생했던 약물 상호작용 등의 감소 등 잠재적인 장점을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 2007년 안지오텐신 II에 대한 백신(CYT006-AngQb)이 개발되어 전임상 및 임상 1 단계를 거쳐 백신의 안전성을 확인할 수 있었고, 안지오텐신 II에 대한 고역가의 항체가 안정적으로 형성됨이 확인되었다<sup>2)</sup>. 이어서 72명의 경/중등도 고혈압 환자를 대상으로 CYT006-AngQb를 각각 100 ug, 300 ug을 투여하고 위약 투여군과 함께 분석한 이중맹검 무작위 위약 대조군 임상 2단계 시험에서 유의할만한 심각한 부작용은 관찰되지 않았으며, 300 ug을 투여한 군에서 주간혈압의 경우 14주 경과 후 수축기 및 이완기 혈압이 각각 -9.0, -4.0 mmHg 감소되는 효과를 나타내었다<sup>3)</sup>. 이는 위약 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 결과이다(수축기  $p=0.015$ , 이완기  $p=0.064$ ). 또한 이러한 효과는 이른 아침에 더욱 확연한 것으로 나타났다(오전 8시 -25/-13 mmHg; 수축기  $p<0.0001$ , 이완기  $p=0.0035$ ). 그러나 RAS는 체액과 전해질, 혈액학적 항상성 등을 조절하는 중요한 시스템으로 백신에 의해 전신의 안지오텐신 II 역할을 수개월 이상 막아버리는 것이 심각한 문제를 야기할 수 있으며, 안지오텐신 II에 대한 항체의

긴 반감기로 인해 저혈압 등의 문제가 발생되었을 때 가역적으로 항체를 억제할 수 있는지 여부에 대한 검토가 필요하고, 반복적인 백신투여로 면역시스템을 활성화시켜 안지오텐신 II 항체에 대한 자가면역 질환을 유발할 수 있는 가능성이 있어 고혈압치료를 위한 백신요법은 안정성과 효과에 대한 입증에 더 확보 되어야 만이 임상에 이용될 수 있을 것이다.

고혈압에 대한 유전자 치료는 매우 실용적인 전략으로 이론적으로만 적용된다면 유전자 치료는 수주에서 수년에 이르는 지속적인 항고혈압 효과를 나타낸다<sup>4)</sup>. 고혈압에 대한 유전자 치료는 혈관 수축과 관련된 유전자(안지오텐시노겐, ACE, angiotensin type 1 receptor, EGFR, tyrosine hydroxylase)를 저해하거나 혈관을 확장시키는 유전자(kallikrein, adrenomedullin, ANF, angiotensin type 2 receptor, endothelial NO synthase, heme oxygenase)를 과발현시킴으로써 효과적으로 고혈압을 조절할 수 있다. 혈관 수축에 관여하는 유전자를 저해하는 방법으로 antisense oligodeoxynucleotide (AS-ODN)를 이용하거나 안티센스 DNA를 바이러스 벡터를 이용해 주입하는 방법이 있다. 안지오텐시노겐 mRNA를 타겟으로 제작된 AS-ODN가 일회의 투여로 7일간 혈압을 감소시켰다는 동물실험 결과가 있다<sup>5,6)</sup>. 재조합 아데노바이러스 벡터를 이용한 연구에서는 효과를 더욱 지속시킬 수 있었으며, 생후 5 일된 고혈압 쥐의 심장 내 투여 시, 고혈압의 발생을 91일간 지연시켰고, 성장 후에는 수개월간 혈압 저하 효과를 나타냈다. 바이러스 벡터의 안정성 역시 확보되었으며, 좌심실 비대도 현격하게 감소시켰다( $p=0.01$ ). 심혈관계 조절에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는 키닌은 kallikrein이라는 단백질에 의해 kininogen이 분해됨으로써 생산된다. 따라서 kallikrein 유전자 치료는 그간 많이 연구되었으며, 그 결과 고혈압 동물 모델을 이용한 실험에서 혈압 저하 효과를 관찰할 수 있었다. 그러나 고혈압의 유전자 치료 역시 혈관 세포로의 유전자 전달 시 발생하는 낮은 효율성 및 선택성의 문제, 그리고 바이러스 벡터 사용에 있어 안전성 등도 문제점으로 제기될 수 있고, 유전자치료가 임상에 이용될 정도의 안정성과 유효성이 확보되지는 않아 계속 연구되고 있는 새로운 치료분야이다.

#### 비약물요법: 스트레스 감소 프로그램, 침술이나 자연요법 등의 대체의학

최근의 연구에 의하면 정신사회적 스트레스가 고혈압, 관상동맥 질환 그리고 심혈관계 질환에 의한 사망률을 높이는

데 주요한 원인으로 보고되고 있다. 3,000명의 유럽 성인을 대상으로 한 연구에 따르면, 수년에 걸친 만성적인 스트레스는 3 내지 7년 동안 추적 조사한 결과 높은 혈압발생과 연관이 있는 것으로 조사되었다. 이러한 결과는 미국 젊은 성인에서의 관상동맥 질환의 리스크 발생을 연구한 CARDIA 연구에서도 재차 확인되었다<sup>7)</sup>. 즉, 조급함과 시간에 압박을 받는 등의 스트레스가 15년 후의 고혈압 발생에 영향을 미친다는 것이다. 또한, 52개국 24,767명을 대상으로 한 INTERHEART 연구에서도 심근경색이 만성 정신사회적 스트레스와 연관이 있다고 보고하였다<sup>8)</sup>.

급성 스트레스에 대한 반응은 교감신경계와 시상하부-뇌하수체-부신피질 축을 통해서 유발되어 심박출량, 심박수, 말초 저항의 증가가 뒤따르게 된다. 만성 스트레스는 지속적으로 교감 신경계와 시상하부-뇌하수체-부신피질 축을 과흥분시킴으로써 만성적으로 혈압 상승을 가져오게 된다. 따라서 이러한 스트레스와 고혈압 간의 연관성을 근거로 이완요법, 명상요법, 혹은 바이오피드백, 스트레스 조절 훈련 등과 같은 스트레스 감소 프로그램(stress reduction program)이 소개 되어왔다<sup>9)</sup>. 이완요법의 목적은 환자로 하여금 정신적 그리고 육체적인 이완을 유도하는 것이다. 이완요법의 구체적인 예로 점진적 근육이완법과 신체 감각에 정신을 집중하고 자기 압시를 통해 자신을 이완시키는 자율 훈련법(autogenic training)을 들 수 있다. 명상요법은 내적인 자기 인식과 평온함을 유지시키는 것을 목적으로 하고 있으며, 명상요법 중 가장 폭넓게 연구되고 있는 것이 초월 명상(transcendental meditation)이다. 초월 명상은 사고가 초월되고 마음속에서 순수 인식을 경험하는 상태가 될 때까지 주의력을 점진적으로 미세한 사고의 상태로 가져가는 과정이다. 다른 명상요법의 경우 목상이나 집중의 한 형태, 그리고 명상훈련을 포함한다. 바이오피드백은 근 긴장도, 피부 온도, 피부 전도 수준, 혹은 혈압과 같은 이완 상태를 나타내는 생리적 지표에 대해 모니터링 하는 전자 장비를 사용하며, 단순 바이오피드백과 이완 훈련을 결합한 이완보조 바이오피드백이 있다.

스트레스 감소 프로그램에 대한 메타 분석을 실시한 최근 보고에 따르면<sup>10)</sup>, 단순 바이오피드백, 이완보조 바이오피드백, 점진적 근육 이완법 그리고 스트레스 조절 훈련 등은 높은 혈압을 저하시키는데 있어 통계적 유의성을 보이지 못했다. 초월명상의 경우 유의한 혈압 감소 효과(수축기혈압 -5.0 mmHg, 이완기혈압 -2.8 mmHg)를 나타내고 있기는 하나 대상환자, 시행방법과 기간에 따라 결과가 다르게 나타나므로 고혈압의 예방 및 치료에 있어 도움은 될 수 있으나 표준치

료법으로 추천하기에는 추가적인 연구가 더 필요하다.

고혈압의 치료방법으로 연구되고 있는 다른 방법 중 하나는 바로 침술(acupuncture)이다. 침술의 효과는 내인성 아편양 물질, GABA 그리고 세로토닌과 관련된 대뇌의 교감신경 억제 시스템을 활성화에 기인하는 것으로 보고되고 있으며, 몇몇 연구에서 침술이 엔도셀린-1, 레닌, 알도스테론, 그리고 안지오텐신 II와 같은 혈압 조절 인자를 변화시킨다고 하였다. 그러나 침술의 효과는 아직까지 상반되는 결과가 보고되고 있다. 최근 침술의 혈압 강하 효과에 대한 11개의 무작위 대조군 실험을 메타분석한 결과<sup>11)</sup>에 따르면 침술이 혈압을 낮춘다는 결론은 아직 명확히 내리기 어려우며, 보다 제대로 디자인 되어진 실험이 요구되어진다고 보고하였다.

약초를 이용한 한방치료와 여러 가지 보충제들이 고혈압 환자들 사이에서 사용되어지고 있으나 이러한 치료에 대한 효과 및 안전성을 보장할 만한 연구결과는 아직 명확하게 나와 있지 않다. 반면, 보충제로서의 칼륨의 복용은 혈압 강하 효과가 있는 것으로 확인되고 있으며 무작위 대조군 실험에 대한 메타분석 결과, 칼륨제제의 복용은 수축기혈압을 3 mmHg, 이완기혈압을 2 mmHg 낮추었으며 JNC-7에서 식이 형태의 칼륨 섭취를 권고하고 있다. 그러나 칼륨의 섭취는 혈압과는 연관이 없는 것으로 보고되고 있고, 어유(fish oil)의 혈압에 대한 효과는 총 1,356명의 환자를 대상으로 한 31개의 무작위 대조군 실험에 대한 메타 분석에서 오메가 3 지방산을 섭취한 결과 수축기혈압은 0.66 mmHg, 이완기 혈압은 0.35 mmHg 낮추었다는 결과가 보고되었다<sup>12)</sup>.

결론적으로, 스트레스 감소 프로그램이나 침술 및 자연요법과 같은 대체의학에 관해서도 역시 철저한 과학적 검증을 통해 환자로 하여금 명확한 의료 서비스 선택의 기준을 제시해 줄 필요가 있다.

## 병합요법과 새로운 약물요법

고혈압을 가지고 있는 환자 대부분은 대개 한 가지 이상의 항고혈압제를 필요로 하며, 개별적 복합 처방 혹은 고정용량 복합제의 처방을 통한 병합요법은 혈압을 보다 신속하게 낮추고 동시에 목표 혈압치의 달성을 용이하게 하고, 또한 약물 부작용을 줄여 준다. 최근의 ASCOT 연구에 따르면 기준에 많이 처방되던 이노제와 베타차단제(bendroflumethiazide/atenolol)의 병합투여보다 perindopril/amlodipine이 심혈관계 질환의 이환율 및 사망률을 더욱 낮추고 당뇨병 발병 예방에 효과가 더욱 뛰어난 것으로 나타났으며<sup>13)</sup>, 심혈관계질환이나 표적장기손상이 있으면서 항고혈압제를 투여하고 있

나 수축기혈압이 160 mmHg 이상인 55세 이상의 환자를 대상으로 한 ACCOMPLISH 연구에서도 benazepril/amlodipine 병합투여군이 benazepril/thiazide 병합투여군에 비해 혈압조절도 우수하고 심혈관 이환율과 사망률을 유의하게 낮추었다<sup>14)</sup>. 따라서 과거부터 많이 사용해오던 이노제를 근간으로 하면서 베타차단제나 ACEI를 병합하여 고혈압을 치료하는 방법보다는 칼슘차단제와 RAS 억제제의 새로운 항고혈압제들의 병합이 혈압조절과 합병증 예방 및 예후에 유리하다.

RAS은 고혈압의 약물 치료에 있어 효과적인 표적이 되어 왔으나 ACEI나 ARB를 투여함에 따라 보상반응으로 혈장 레닌 농도가 증가되어 결과적으로 알도스테론 회피(aldosterone escape) 반응이나 안지오텐신 II의 재활성화라는 한계점을 가지게 되었다. 따라서 재활성화된 안지오텐신 II는 알도스테론의 분비를 증가시키고 결과적으로 나트륨 이온의 재흡수를 가져오게 된다. 결국 이러한 문제를 해결하기 위해 RAS의 최상위 단계인 레닌에 대한 억제제 개발에 관심을 가지게 되었으며, 그 중 현재 aliskiren은 FDA에 의해 승인된 최초의 비펩티드성 경구 레닌억제제이다. 무작위 배정된 경/중등도 고혈압 환자(n=1,797)를 대상으로 한 이중맹검 시험에서 aliskiren/valsartan의 복합처방이 다른 단일 처방(aliskiren 150 mg 혹은 valsartan 160 mg)보다 효과가 뛰어남을 알 수 있었다<sup>15)</sup>. 즉, 고혈압 외에 당뇨, 비만 등 동반 질환을 가진 환자에서 복합처방이 필요한 경우 항고혈압제로서의 aliskiren은 유용하게 사용될 수 있으며, 항고혈압제로서 뿐만 아니라, 신장 및 심장 보호 기능에 이르기까지 향후 레닌 억제제의 효과에 대한 보다 많은 연구가 진행될 것이다.

Ang (1-7)은 심근에 존재하며, 이는 안지오텐신 II가 기질로서 작용하여 ACE2에 의해 생성된다. Ang (1-7)의 효과는 용량에 따라 상이하게 나타나서 높은 용량을 투여하였을 경우에는 혈관수축 작용을 일으키나, 적은 용량에서는 심박출량을 증가시키고 안지오텐신 II로 인한 혈관수축을 억제한다. 이에 대한 설명으로 Ang (1-7)는 AT<sub>1</sub> 수용체의 길항제로 작용하며, NO나 PGI<sub>2</sub>와 같은 혈관이완물질을 생산하고, 브라디키닌과 같은 생물활성 펩티드에 영향을 줌으로써 혈관수축기능의 억제가 가능하다. 또한 Ang (1-7)은 혈장, 심방, 그리고 동맥 내 ACE를 억제하고 안지오텐신 II로 인한 혈관의 수축을 방해하는 작용을 한다. 요약하면, Ang (1-7)은 용량에 따라서 혈관수축 혹은 이완 기능을 가지며 주로 안지오텐신 II의 기능을 저하시킴으로써 혈압 강하가 이뤄진다<sup>16)</sup>.

Soluble guanylate cyclase (sGC)의 활성화는 cGMP를 증가시켜 혈관확장을 가져오며 세포증식을 억제하는 효과가 있

어 항고혈압제의 새로운 표적이 된다. 최근 개발된 sGC activator인 BAY41-2272는 경구투여가 가능하며 엔지오텐신 II에 의해 유발된 고혈압위의 혈압을 낮추고 심비후와 섬유화를 억제하는 효과를 보였다<sup>17)</sup>. 혈소판응집을 저해하여 출혈의 부작용이 있을 수 있으나 대동맥의 경직도를 낮추어 중심동맥혈압을 감소시킬 수 있을 것으로 기대하고 있다.

Vasopeptidase 억제제는 고혈압과 심부전과 같은 심혈관 질환에 있어서 새로운 치료제로 한 번에 두 종류의 효소 즉, ACE와 neutral endopeptidase (NEP)를 억제함으로써 고혈압, 심부전, 신장 질환에 있어 효과 및 우월성을 가지고 있다고 보고되었다. 이러한 두 가지 효소에 대한 길항작용은 혈관수축제인 안지오텐신 II를 길항하는 동시에 혈관이완제, ANF의 효소적 분해를 막음으로써 그 농도의 증가를 가져오게 된다. Omapatrilat는 가장 광범위한 연구가 진행된 ACE/NEP 억제제로 OCTAVE 연구에 따르면 심혈관계 질환으로 인한 사망률을 낮추고 enalapril과 비교해서 항고혈압 효과는 더 뛰어나다고 보고하고 있다. 반면, ACE/NEP 저해제가 ACEI와 비교해서 효과가 우수하지에 대해서는 아직 논란이 있으며 안전성 등을 입증하기 위해선 보다 많은 환자와 인종을 배경으로 연구 및 데이터 확보가 필요할 것으로 보인다<sup>18)</sup>.

베타차단제는 수년간 단일 제제 혹은 다른 제제와 병용하여 항고혈압제로 상용되어져 왔다. 그러나 고전적인 베타 차단제의 고혈압 환자에서의 이환율과 사망률에 대한 효과에 대해 아직 명확한 결론을 내리지 못하고 있으며, 합병증이 없는 고혈압 환자에서의 사용은 현재까지 논란이 되고 있다. 최근 제3세대 베타차단제로서 혈관이완성 베타차단제인 carvedilol과 nebivolol 등이 소개되고 있으며, 이들의 임상에서의 효능 및 안전성이 확보되고 있다<sup>19)</sup>. 이전의 베타차단제와는 달리 carvedilol은 심박출량을 유지시키고, 심박수에 거의 영향을 주지 않으며, 혈관의 저항성을 감소시킴으로써 효과적으로 혈압을 낮춘다. 또한 몇몇 연구에 따르면 carvedilol은 혈당조절, 인슐린 민감성 그리고 지질 대사와 같은 대사 관련 요소에 대해서도 유의한 효과를 나타낸다고 보고하고 있다. 즉, carvedilol과 같은 혈관이완성 베타 차단제는 기존의 베타차단제가 가지고 있던 혈역학적 혹은 대사와 관련된 부작용을 효과적 낮은 강압제이다. Nebivolol은 심장 선택성(cardioselective) 베타-1 수용체 차단제일 뿐만 아니라 내피 의존성 혈관확장물질인 일산화질소(NO)의 양을 증가시켜 carvedilol과 유사하게 심박출량을 유지시키면서 심박수와 말초혈관저항성을 감소시킴으로써 효과적으로 혈압을 낮추며, 대사관련 부작용은 거의 없는 편이다<sup>20)</sup>.

최근의 연구에 의하면 알도스테론의 인체에 대한 정상 생리 기능 이외의 심혈관계에 미치는 역기능이 예상보다 많음을 보고하고 있다. 즉, 고혈압을 비롯하여 심장과 혈관의 섬유화, 혈관의 괴사 및 염증, 내피세포 기능의 손상, 좌심실 비대, 울혈성 심부전 그리고 부정맥 등을 일으키는 원인으로 대두되고 있다. 이러한 관점에서 볼 때 알도스테론의 작용을 억제함으로써 얻는 치료적인 이점은 클 것으로 생각된다. Eplerenone은 안드로젠이나 프로게스테론 수용체에는 거의 영향을 미치지 않으면서 선택적으로 알도스테론 수용체에만 작용하는 선택적 알도스테론 수용체 억제제이다. Eplerenone은 당뇨나 좌심실 비대를 동반한 고혈압 환자나 베타차단제, ACEI 등의 단일 제제로 조절이 안 되는 고혈압 환자의 치료에도 효과적이며 장기 손상도 줄이는 것으로 밝혀졌다. 심근경색 이후 eplerenone을 복용했을 경우 사망률 감소를 보고한 EPHEBUS 연구에서는 약 15%의 사망률 감소를 보고했다. 50세 이상 269명의 성인을 대상으로 amlodipine과 eplerenone의 수축기 혈압 강하 효과를 비교한 논문에서는 혈압강하효과 및 맥압감소효과는 amlodipine과 같은 수준이었으며, 미세단백뇨를 줄이는 효과는 amlodipine보다 우수하다고 보고하였다<sup>21)</sup>.

### 개개인의 유전자 다형성에 따른 고혈압의 맞춤 치료

고혈압의 맞춤 치료(tailored or individualized therapy)는 본태성 고혈압과 고혈압으로 인한 합병증 치료에 있어 미개척 분야 중의 하나이다. 항고혈압제제의 효능과 안전성 등은 개인마다 차이가 있는 것이 사실이며, 또한 이러한 차이는 고혈압의 다양한 발병인자간의 유전적 다양성과 연관이 있다. 과거, 특정 치료에 대한 환자 간 반응성의 차이와 환자들의 특징을 연관시키는 연구가 진행되었으나 그 결과는 만족할 만한 것이 아니었다. 즉, 대다수 연구들은 환경, 고혈압의 단계, 이전의 치료법 및 치료 기간 등과 같은 중요한 변수에 대한 통제가 이뤄지지 않았다. ACE, 안지오텐시노젠 그리고 G-protein 유전자의 변이가 RAS 억제제 혹은 베타차단제에 미치는 효과에 대한 연구 결과가 있으나, 이 연구 역시 유전자 다형성(gene polymorphism)과 약물에 대한 효과와의 정확한 관계를 평가하는 데 적용되어야 할 중요한 기준들을 포함하지 않았다. 개개인의 유전형질 차이를 나타내는 DNA의 염기배열 변이인 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)의 확인을 통해 치료효과의 다양성에 대한 원인 규명이 가능하며, 실제 ACE의 프로모터 유전자의 다형성에 관한 연구, 베타수용체 유전자의 다형성에 대한 연구 그리고

losartan을 활성화 형태로 전환시켜주는 CYP2C9 효소의 유전자 다형성 연구 등 SNP에 대한 스크리닝 작업이 진행되고 있다<sup>22-24)</sup>. 향후 고혈압에 대한 SNP에 대한 데이터베이스가 완료된다면 간단한 혈액검사로 어떤 환자에게 어떤 약을 투여해야 할지를 결정할 수 있게 될 것이다.

### 결론

현재 이뤄지고 있는 혹은 향후 연구되어질 고혈압의 새로운 치료방법에 관해 조사 검토한 결과, 기존의 약물 및 생활패턴의 개선 등을 통한 고혈압 치료의 한계점을 극복하기 위해 여러 방면의 연구가 진행 중이며, 그 중 몇몇 치료법은 효과가 검증되었다. 하지만 이들 방법이 새로운 치료법으로 인정되고 더 나아가 국가 주도의 고혈압 관리의 한 방편으로서 적용되기 위해서는 여전히 보다 많은 데이터의 축적 및 안전성에 대한 검토가 필요한 실정이다. 새로운 약물 개발 및 개개인의 유전자 다형성에 따른 고혈압의 맞춤 치료는 향후 고혈압 치료의 최종적인 목적지가 될 것이며, 이것이 현실화 된다면 고혈압 뿐 아니라 다른 분야에 있어서도 적용 가능한 중요한 치료법이 될 것이다.

**중심 단어:** 고혈압; 치료; 백신; 유전자치료; 단일염기다형성

### REFERENCES

- 1) Brown NJ, Vaughan DE. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation* 97:1411-1420, 1998
- 2) Ambühl PM, Tissot AC, Fulurija A, Maurer P, Nussberger J, Sabat R, Nief V, Schellekens C, Sladko K, Roubicek K, Pfister T, Rettenbacher M, Volk HD, Wagner F, Müller P, Jennings GT, Bachmann MF. *A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. J Hypertens* 25:63-72, 2007
- 3) Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, Sabat R, Pfister T, Ignatenko S, Volk HD, Stocker H, Müller P, Jennings GT, Wagner F, Bachmann MF. *Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. Lancet* 371: 821-827, 2008
- 4) Phillips MI. *Is gene therapy for hypertension possible? Hypertension* 33:8-13, 1999
- 5) Wielbo D, Simon A, Phillips MI, Toffolo S. *Inhibition of hypertension by peripheral administration of antisense oligodeoxynucleotides. Hypertension* 28:147-151, 1996
- 6) Makino K, Sugano M, Ohtsuka S, Sawada S. *Intravenous in-*

- jection with antisense oligodeoxynucleotides against angiotensinogen decreases blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 31:1166-1170, 1998
- 7) Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA* 290:2138-2148, 2003
  - 8) Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:953-962, 2004
  - 9) Linden W, Moseley JV. The efficacy of behavioral treatments for hypertension. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 31:51-63, 2006
  - 10) Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI, Gaylord-King C, Salerno JW, Anderson JW. Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 9:520-528, 2007
  - 11) Lee H, Kim SY, Park J, Kim YJ, Lee H, Park HJ. Acupuncture for lowering blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 22:122-128, 2009
  - 12) Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure?: a meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 88:523-533, 1993
  - 13) Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366:895-906, 2005
  - 14) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 359:2417-2428, 2008
  - 15) Oparil S, Yarows SA, Patel S, Zhang J, Satlin A. Dual inhibition of the renin system by aliskiren and valsartan. *Lancet* 370:1126-1127, 2007
  - 16) Katovich MJ, Grobe JL, Raizada MK. Angiotensin-(1-7) as an antihypertensive, antifibrotic target. *Curr Hypertens Rep* 10:227-232, 2008
  - 17) Masuyama H, Tsuruda T, Kato J, Imamura T, Asada Y, Stasch JP, Kitamura K, Eto T. Soluble guanylate cyclase stimulation on cardiovascular remodeling in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Hypertension* 48:972-978, 2006
  - 18) Jandeleit-Dahm K. Dual ACE/NEP inhibitors more than playing the ACE card. *J Hum Hypertens* 20:478-481, 2006
  - 19) Sica DA, Black HR. Pharmacologic considerations in the positioning of beta-blockers in antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep* 10:330-335, 2008
  - 20) Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 26:189-202, 2008
  - 21) White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 41:1021-1026, 2003
  - 22) Johnson AD, Gong Y, Wang D, Langae TY, Shin J, Cooper-Dehoff RM, Schork NJ, Binkley P, Pepine CJ, Johnson JA, Sadee W. Promoter polymorphisms in ACE (angiotensin I-converting enzyme) associated with clinical outcomes in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 85:36-44, 2009
  - 23) Pacanowski MA, Gong Y, Cooper-Dehoff RM, Schork NJ, Shriver MD, Langae TY, Pepine CJ, Johnson JA. Beta-adrenergic receptor gene polymorphisms and beta-blocker treatment outcomes in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 84:715-721, 2008
  - 24) Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawada J, Miyata T. Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan. *Hypertens Res* 31:1549-1557, 2008