

이베사탄의 안전성 및 유효성 평가를 위한 시판후조사

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 가정의학과¹, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 가정의학과², 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 가정의학과³, 가톨릭대학교 의과대학 가정의학과⁴, 서울보훈병원 가정의학과⁵, 부산대학교 의과대학 부산대학교병원 가정의학과⁶, 계명대학교 의과대학 동산의료원 가정의학과⁷, 경희대학교 의과대학 경희의료원 가정의학과⁸, 한림대학교 의과대학 평촌성심병원 가정의학과⁹, 대한가정의학회¹⁰

이혜리¹ · 김영식² · 선우성² · 강희철³ · 송상욱⁴ · 신진희⁴ · 정영진⁵
 이상엽⁶ · 김대현⁷ · 원장원⁸ · 백유진⁹ · 약물시판후조사연구회¹⁰

Post-marketing Surveillance for the Safety and Efficacy of Irbesartan in Patients with Hypertension

Hye Ree Lee, MD¹, Young Sik Kim, MD, PhD², Sung Sunwoo, MD², Hee Cheol Kang, MD³, Sang Wook Song, MD⁴, Jin Hee Shin, MD⁴, Young Jin Jeong, MD⁵, Sang Yeoup Lee, MD⁶, Dae Hyun Kim, MD⁷, Chang Won Won, MD⁸, Yu Jin Paek, MD⁹ and Korea Post-Marketing Surveillance Research Group¹⁰

¹Department of Family Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ²Department of Family Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ³Department of Family Medicine, Yonsei University Shinchon Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ⁴Department of Family Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, ⁵Department of Family Medicine, Seoul Veterans Hospital, Seoul, ⁶Department of Family Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University College of Medicine, Busan, ⁷Department of Family Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University College of Medicine, Daegu, ⁸Department of Family Medicine, Kyung Hee University Hospital, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, ⁹Department of Family Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, ¹⁰The Korean Academy of Family Medicine, Seoul, Korea

Objective: In order to investigate the safety and efficacy of irbesartan among Korean patients with hypertension in primary care setting, an observational study was carried out. **Methods:** A total of 1,166 patients with hypertension were enrolled by 28 participating family physicians between March 2002 and September 2003. To ascertain the safety and efficacy, patients were followed up at regular intervals of 4, 12, and 24 weeks. For the safety assessment, investigators recorded the occurrence of observed and patient-reported adverse events throughout the course of treatment. We defined controlled blood pressure as a measurement of less than 140 mmHg systolic and 90 mmHg diastolic at 24 weeks from the beginning of treatment. **Results:** Of the 1,166 patients, 1,034 were evaluated for safety and 1,021 for efficacy assessment. A total of 79 adverse events were reported in 58 patients (5.8%). Most frequently reported adverse event was dizziness (1.1%) and followed by headache (0.9%), puffiness (0.8%), and indigestion (0.4%). Adverse events were assessed as mild in 67.9% and moderate in 32.1%. Twenty-one patients (2.0%) discontinued irbesartan as a direct result of adverse events. They were divided into two groups: controlled (645, 63.2%) group and uncontrolled (376, 36.8%) group. Factors associated with the controlled

접수: 2009년 2월 5일, 승인: 2009년 2월 20일
 연락처: 김영식, 138-736, 서울시 송파구 풍납2동 388-1
 울산대학교 의과대학 서울아산병원 가정의학과
 Tel: (02) 3010-3811, Fax: (02) 483-3290
 E-mail: youngkim@amc.seoul.kr

* 본 연구는 사노피아벤티스 코리아의 시판후조사 연구비로 이루어졌음.

Correspondence to: Young Sik Kim, MD, PhD
 Department of Family Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 338-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
 Tel: +82-2-3010-3811, Fax: +82-2-483-3290
 E-mail: youngkim@amc.seoul.kr

group were stage 1 hypertension (OR 1.94, 95%CI 1.31-2.86) and good compliance (OR 5.91, 95%CI 3.07-11.40). **Conclusion:** Irbesartan was well tolerated, and the factors associated with good efficacy were stage 1 hypertension and good compliance. (JPERM 2009;2:30-37)

Key Words: Hypertension; Irbesartan; Safety; Efficacy; Compliance

서 론

1994년 국내에 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin II receptor blocker, ARB)가 소개된 후 일차의료에서 항고혈압제로의 처방이 점차 증가하고 있다. ARB는 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system, RAS)를 차단하여 강압효과를 나타내므로 RAS의 안지오텐신 전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE)를 차단하는 ACE 억제제(ACE inhibitor, ACEI)와 유사한 약리작용을 갖고 있다.¹⁾ 그러나 한국인을 포함하여 동양인에서 ACEI는 약물유해반응으로 기침의 발생이 흔하여 투약을 중단하는 사례가 빈번하였다.²⁾ ACEI의 다양한 약리작용과 저렴한 약가에도 불구하고 약물유해반응으로 인해 ACEI제제는 ARB제제로 처방이 급격히 대체하게 되었다. ARB는 선택적으로 AT1 수용체와 결합하여 RAS를 차단함으로써 강압효과를 나타내므로 ACEI에서 나타나는 기침의 약물유해반응을 일으키지 않는다.^{3,4)}

ARB제제인 이베사탄(irbesartan, 아프로벨)이 국내에 시판되어 강압효과 및 안전성에 대한 연구보고가 있었으나, 대부분 대학병원에서 수십명을 대상으로한 소규모 임상시험이라서 안전성을 평가하기에는 한계가 있었다.^{5,6)} 이에 일차의료에 내원한 대규모의 고혈압 환자를 대상으로 이베사탄을 투여한 후 안전성 및 유효성을 평가하고, 유효성과 관련된 요인을 규명하기 위하여 다기관 시판후조사를 시행하였다.

대상 및 방법

2002년 3월부터 2003년 9월까지 20개 병의원 28명의 가정의를 방문한 고혈압 환자 1,166명을 대상으로 중앙등록방식에 의한 시판후조사를 시행하였다. 대상환자 선정기준으로는 약물치료가 필요한 20세 이상의 고혈압 환자로 하였으며, 중증의 질환, 의사소통이 곤란한 정신질환, 거동이 불편하여 추적조사가 어려운 환자는 대상에서 제외하였다.

최초 이베사탄 처방 후 1주일 이내 조정센터에 환자를 등록하고, 조정센터에 등록된 환자를 연구자별로 4주, 12주, 24주에 각각 추적조사 하였다. 항고혈압제의 용량과 병용처방은 일상적인 진료과정과 일치하도록 담당의사에게 일임하였다.

항고혈압제를 처방받은 날 모든 연구대상자들에게 자기

기업식 설문지를 배부하고 작성하도록 하였다. 설문지를 통하여 결혼상태, 교육수준, 월평균 수입 등의 인구학적 특성과 고혈압, 당뇨, 뇌졸중, 심장질환의 가족력, 항고혈압제 복용력 등의 의학적 특성, 흡연력, 음주력, 신체활동 및 운동습관, 스트레스 등의 건강위험 요인 등에 관한 자료를 수집하였다. 흡연력 측정에는 현재 흡연자, 과거 흡연자, 비흡연자로 구분하였고, 음주는 현재 음주자, 비음주자로 구분하였다. 신체활동에 대해서는 일상생활에서 요구되는 정도에 따라 가벼운 활동, 중등활동, 심한활동의 3단계로 분류하여 선택하도록 하였고, 운동의 경우는 안하거나, 주 1회 미만군, 주 1-2회군, 주 3회 이상군으로 분류하였다. 스트레스 평가는 5문항의 BEPSI 설문지를 이용하여 측정하였고,⁷⁾ 5개 문항의 총점 25점을 5로 나누어 2점 미만이면 스트레스가 낮은 것으로, 2점 이상이면 스트레스가 높은 것으로 평가하였다.

염분 섭취량은 김 등⁸⁾이 개발한 평가도구 및 회귀식을 활용하여 추정하였는데, 총 5문항의 점수를 이용한 염분기호도 점수로부터 회귀식을 사용하여 나트륨 배설량을 산출하였다. 나트륨 배설량 산출을 위한 회귀식은 남자의 경우 24시간 소변 중 나트륨 배설량(mEq/day)=81.5+1.29×연령+2.38×BMI+3.37×설문지점수, 여자의 경우 24시간 소변 중 나트륨 배설량(mEq/day)=14.0+0.831×연령+4.63×BMI+2.93×설문지점수로 구성되었다.

24주 추적조사 후 순응도는 관찰기간에 대한 항고혈압제의 복용율을 측정하여, 80% 이상 복용한 경우를 순응도가 좋은 것으로, 80 미만 복용한 경우를 순응도가 좋지 않은 것으로 평가하였다. 순응상태를 포함한 유효성평가는 수축기혈압이 140 미만이고, 확장기혈압도 90 미만인 경우 유효한 것으로 정의하였다. 유효성평가는 24주시점의 혈압치를 기준으로 하였으며, 추적기간이 24주미만인 경우는 24주에 가장 가까운 시점의 혈압치로 대체하여 평가하였다. 매 방문마다 증례기록지를 바탕으로 혈압, 약물복용상태, 유해사례 발생 여부 및 복용중단 사유를 확인하였다.

혈압은 수은 혈압계를 이용하여 측정하였고, 이베사탄 투여전 혈압이 140-159/90-99 mmHg는 경증(1단계)으로, 160-179/100-109 mmHg는 중등증(2단계)으로, 180/110 mmHg 이상은 중증(3단계)으로 분류하였다. 신장 및 체중은 내원 당일에 측정된 실측치를 이용하였고, 실측치가 없는 경우는 가장

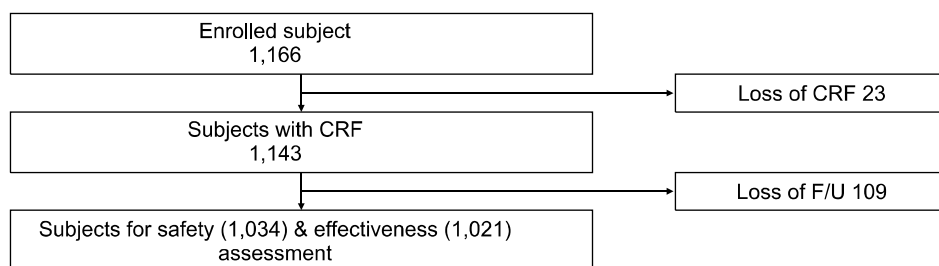


Figure 1. Schematic presentation of subjects selection.

Table 1. Baseline characteristics of 1,034 hypertensive patients

		N	(%)
Sex	Men	505	(48.8)
	Women	529	(51.2)
Age (yr)	< 50	295	(28.5)
	50-59	344	(33.3)
	≥ 60	395	(38.2)
	Mean±SD	55.8±10.6	
Marriage	Single or divorced	130	(15.8)
	Married	694	(84.2)
Education (yr)	< 12	314	(39.3)
	12	282	(35.2)
	> 12	204	(25.5)
Income (million won/mo.)	< 2.0	237	(31.9)
	2.0-3.9	295	(39.6)
	≥ 4.0	212	(28.5)
Smoking	Non-smoker	504	(60.9)
	Ex-smoker	161	(19.4)
	Smoker	163	(19.7)
Alcohol	Non-drinker	423	(56.4)
	Drinker	327	(43.6)
Daily activity	Light	497	(65.7)
	Moderate	191	(25.2)
	Heavy	69	(9.1)
Frequency of regular exercise	< 1 times/wk	368	(44.3)
	1-2 times/wk	214	(25.7)
	≥ 3 times/wk	249	(30.0)
Body mass index (kg/m ²)	< 23.0	195	(19.3)
	23.0-24.9	267	(26.5)
	≥ 25.0	547	(54.2)
Amount of stress (BEPSI)	Low (<2)	470	(58.8)
	High (≥2)	330	(41.2)
Sodium intake (mg/day)		4715.0±616.4	
Previous antihypertensive medication	No	387	(46.3)
	Yes	448	(53.7)
Family history of disease	Hypertension	357	(48.6)
	Diabetes mellitus	139	(18.9)
	Stroke	174	(23.7)
	Heart disease	59	(8.0)
Severity	Stage 1: mild	396	(38.3)
	Stage 2: moderate	385	(37.3)
	Stage 3: severe	252	(24.4)

최근의 측정치를 이용하도록 하였으며, 이로부터 체질량지수(kg/m²)를 산출하여 비만도의 지표로 이용하였다.

유해사례의 성별 차이에 대한 검정은 chi-square 분석을 하였고, 혈압조절과 관련된 요인에 대한 단변수 분석은 chi-square test로 하였고, 다변량 분석은 logistic regression으로 검정하여 교차비와 95% 신뢰구간을 산출하였으며, 모든 자료는 PC-SAS 9.1을 이용하여 분석하였다. 또한 본 연구는 연구책임자와 조정센터가 있는 서울아산병원 연구윤리위원회의 승인을 받고 수행하였다.

결 과

1. 연구대상자의 특성

등록된 1,166명의 대상자 중에서 23명의 증례기록지가 회

Table 2. Outcomes of 24-week follow-up for irbesartan treatment in 1,034 hypertensive patients

		N	(%)
Initial dosage	75 mg	8	(0.8)
	150 mg	1,016	(98.5)
	300 mg	7	(0.7)
Compliance (%)	<80	63	(6.3)
	80-99	347	(34.7)
	100	589	(59.0)
Adverse event	No	976	(94.4)
	Yes	58	(5.6)
Withdrawal	No	705	(68.2)
	Yes	329	(31.8)
	No follow-up	179	(54.4)
	Reject further medication	31	(9.4)
	Adverse events	21	(6.4)
	Lack of efficacy	15	(4.6)
	Others	83	(25.2)

Table 3. Characteristics of 79 adverse events associated with irbesartan

		N	(%)
Severity	Mild	53	(67.1)
	Moderate	26	(32.9)
	Severe	0	(0.0)
Causality	Definitely related	4	(5.1)
	Probably related	20	(25.3)
	Possibly related	46	(59.2)
	Probably not related	9	(11.4)
Dose adjustment	No change	37	(46.8)
	Change of dosage	7	(8.9)
	Discontinuation	24	(30.4)
	Other treatments	11	(13.9)

수되지 않았고, 109명에서 추적조사가 이루어지지 않아서 최종 1,034명(88.7%)에서 안전성에 대한 평가가 이루어졌으며, 1,021명(87.6%)에서 유효성 평가가 이루어졌다(그림 1).

연구대상자의 평균 연령이 남성은 53.1±10.3, 여성은 58.4±10.1로 여성이 남성보다 유의하게 높았으며(p<0.05), 연령별 분포는 50세 미만이 295명(28.58%), 50-59세 344명(33.3%), 60세 이상이 395명(38.2%)이었다(표 1). 대상자중 현재 흡연자는 163명(19.7%)이었으며, 음주자는 327명(43.6%)이었다. 혈압을 3단계로 분류하였을 때 1단계 고혈압이 396명(38.3%), 2단계 385명(37.3%), 3단계 252명(24.4%)이었다. 스트레스가 많은 환자군(2.0≤)은 330명(41.2%)이었으며, 비만

Table 4. Adverse events reported by patients treated with irbesartan

	Men (505)		Women (529)		Total (1,034)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Dizziness	5	(1.0)	7	(1.3)	12	(1.2)
Headache	4	(0.8)	5	(0.9)	9	(0.9)
Edema	2	(0.4)	6	(1.1)	8	(0.8)
Erectile dysfunction	4	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.4)
Indigestion	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.4)
Flushing	3	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.3)
Dyspnea	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Feel oppressed in the breast	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Heartburn	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Nausea	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Pruritus	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Abdominal pain	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Cough	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Weakness	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Fatigue	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
Creatinine increase	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Diarrhea	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hypercalcemia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Myalgia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Physconia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Sputum	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Arrhythmia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Constipation	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Fever	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Insomnia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Numbness of leg	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Skin lesion	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Sleepiness	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Sweat	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Tachycardia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Vomiting	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Total	38	(7.5)	41	(7.8)	79	(7.6)

Table 5. Factors associated with the effectiveness of irbesartan

		Crude		Adjusted*	
		OR	95% CI	OR	95% CI
Sex	Men	1		1	
	Women	0.87	(0.68-1.13)	0.88	(0.62-1.23)
Age (yr)	<50	1		1	
	50-59	1.07	(0.78-1.48)	1.07	(0.72-1.58)
	≥60	0.97	(0.71-1.34)	1.02	(0.68-1.53)
Marriage	Single or divorced	1		1	
	Married	0.76	(0.52-1.12)	0.70	(0.45-1.08)
Education (yr)	<12	1		1	
	12	1.04	(0.74-1.46)	0.95	(0.64-1.40)
	>12	1.52	(1.06-2.19)	1.38	(0.89-2.14)
Income (million won/mo.)	<2.0	1		1	
	2.0-3.9	0.98	(0.69-1.39)	0.90	(0.59-1.36)
	≥4.0	0.84	(0.57-1.23)	0.64	(0.40-1.03)
Smoking	Non-smoker	1		1	
	Ex-smoker	1.05	(0.72-1.52)	0.90	(0.54-1.50)
	Smoker	1.10	(0.76-1.59)	1.07	(0.65-1.76)
Alcohol	Non-drinker	1		1	
	Drinker	1.02	(0.76-1.38)	0.81	(0.55-1.19)
Daily activity	Light	1		1	
	Moderate	0.70	(0.49-1.00)	0.74	(0.50-1.11)
	Heavy	0.58	(0.33-1.02)	0.64	(0.34-1.23)
Frequency of regular exercise	<1 times/wk	1		1	
	1-2 times/wk	1.43	(1.01-2.03)	1.42	(0.96-2.09)
	≥3 times/wk	1.04	(0.74-1.46)	1.13	(0.77-1.64)
Body mass index (kg/m ²)	<23.0	1		1	
	23.0-24.9	0.92	(0.62-1.35)	0.89	(0.55-1.45)
	≥25.0	1.51	(1.01-2.24)	1.23	(0.81-1.87)
Amount of stress	Low (<2)	1		1	
	High (≥2)	0.97	(0.72-1.31)	0.93	(0.68-1.29)
Sodium intake (mg/day)		1.00	(1.00-1.01)	1.00	(0.99-1.01)
Previous antihypertensive medication	No	1		1	
	Yes	1.24	(0.93-1.65)	1.25	(0.90-1.72)
Family history of disease	Hypertension	1.11	(0.82-1.51)	1.06	(0.75-1.50)
	Diabetes mellitus	0.81	(0.55-1.20)	0.78	(0.51-1.19)
	Stroke	0.81	(0.56-1.16)	0.77	(0.52-1.14)
	Heart disease	0.72	(0.40-1.29)	0.86	(0.47-1.60)
Chronic disease	No	1		1	
	Yes	0.93	(0.72-1.20)	0.89	(0.65-1.22)
Severity	Mild	1		1	
	Moderate	0.95	(0.70-1.29)	0.84	(0.59-1.21)
	Severe	2.32	(1.67-3.21)	1.94	(1.31-2.88)
Initial dosage	75 mg	1		1	
	150 mg	4.11	(0.50-33.49)	2.68	(0.31-22.93)
	300 mg	2.80	(0.20-40.02)	1.91	(0.11-32.10)
Compliance (%)	<80	1		1	
	80-99	3.36	(1.88-6.01)	4.02	(2.06-7.84)
	100	4.85	(2.75-8.56)	5.91	(3.07-11.40)
Concomitant medication	No	1		1	
	Yes	0.78	(0.60-1.02)	1.01	(0.73-1.40)
Adverse events	No	1		1	
	Yes	0.88	(0.50-1.54)	0.79	(0.41-1.51)

*Based on unconditional logistic regression including age, sex, education, exercise, severity of hypertension and compliance.

군(BMI \geq 25.0)은 547명(54.2%)이었다. 염분선택도 설문지로 추정된 1일 나트륨섭취량은 평균 4.7 \pm 0.6 g으로 나타났고, 항고혈압제를 복용하고 있거나 복용한 적이 있는 환자는 448명(53.7%)이었다.

2. 이베사탄 처방 후 24주 추적조사 성과

최초 이베사탄의 용량분포는 1일 150 mg이 1,016명(98.5%), 75 mg이 8명(0.8%), 300 mg이 7명(0.7%) 순이었다(표 2). 처방된 약물에 대한 순응도가 80% 이상으로 좋게 나타난 환자가 936명(93.7%)이었다. 대상환자에 대한 24주간의 추적조사 결과, 이베사탄을 지속적으로 투여한 환자는 705명(68.2%)이었고, 투약을 중단한 환자는 329명(31.8%)이었다. 투약을 중단한 사유로는 추적조사실패가 179명(17.3%)으로 제일 많았고, 이어서 복용거부 31명(3.0%), 유해사례 발생 21명(2.0%), 효과 부족 15명(1.5%) 순으로 나타났다.

3. 이베사탄의 안전성 및 유해사례 발생 양상

대상환자 1,034명중 58명(5.6%)의 환자에서 79건의 유해사례가 발생하였으며, 이중 경증이 53건(67.1%), 중등증이 26건(32.9%)이었고, 중증은 없는 것으로 나타났다(표 3). 담당 의사가 약물과의 관련성이 없다고 한 것은 9건(11.4%)이었고, 나머지 88.6%는 관련성이 있다고 판단하였다. 유해사례가 발생한 58명중 이로 인해 투약을 중단한 경우는 21명(2.0%)으로 24건의 유해사례가 해당되었다. 가장 흔한 유해사례는 현기증 12명(1.2%), 두통 9명(0.9%), 부종 8명(0.8%), 발기부전 4명(0.4%), 소화불량 4명(0.4%) 순이었다(표 4). 성별에 따른 유해사례 발생률은 차이가 없었다($p>0.05$).

4. 이베사탄의 유효성 및 이와 관련된 요인

24주 시점의 유효성평가에서 혈압이 140/90 미만으로 조절되고 있는 경우는 645명(63.2%)이었으며, 나머지 376명(36.8%)은 조절되지 않고 있는 것으로 나타났다(표 5). 전자는 적정 치료군으로, 후자는 비적정 치료군으로 분류하여 두 집단 간의 차이점을 분석하였다. 단변수분석에서 유의한 것으로 나타난 요인으로는 교육수준, 운동, 고혈압의 중증도 순응도 등으로 나타났다($p<0.05$). 그 밖의 염분 섭취량, 신체활동, 음주, 흡연, 항고혈압제 복용력, 스트레스량 등은 혈압조절과 관련성이 없었다($p>0.05$).

상기 변수와 성, 연령을 보정한 다변량분석에서는 혈압조절과 관련된 요인으로 경증의 고혈압(OR 1.9, 95%CI 1.3-2.9)과 순응도(OR 4.0, 95%CI 2.1-7.8)가 유의한 것으로 나타났다($p<0.05$). 교육수준과 운동은 유의한 관련성이 없었다($p>0.05$).

고찰

일차의료에 내원한 고혈압 환자에서 이베사탄 투여 후 6개월의 추적기간 동안 유해사례의 발생률은 5.6%이었고, 발생한 유해사례 중 1/3에서 투약을 중단하여 전체적인 투약 중단율은 2.0%로 나타나서 내약성이 매우 우수한 것으로 밝혀졌다. 이는 본 연구진에 의한 이전의 연구에서 보고한⁹⁾ ARB의 유해사례에 의한 투약 중단을 2.2%와 비슷한 수준이었다. ARB제제 및 연구대상이 달랐음에도 차이가 없는 것으로 나타난 것은 안전성 측면에서 ARB제제간 차이가 없는 것으로 판단된다. ACEI에서 문제가 되는 기침의 발생률이 이번의 이베사탄 연구에서는 0.2%로 매우 낮았는데, 이는 Koylan 등¹⁰⁾이 ACEI와 직접 비교한 연구에서 기침, 구강건조증, 두통 등의 유해사례가 이베사탄에서는 매우 적게 발생하였다는 것과 일치하는 것이다. 이와 같은 차이는 ARB가 ACEI와 달리 브라디키닌, substance P 등의 펩타이드를 증가시키지 않기 때문이다.¹¹⁾

이번 연구에서 이베사탄 투여 후 가장 흔히 발생한 유해사례는 현기증과 두통이었는데, 이는 다른 연구에서와 유사한 결과이다.^{12,13)} 이와 같은 유해사례의 발생이 성별에 따른 차이가 없는 것으로 나타났는데, 이는 이베사탄의 유해사례가 성별, 연령 및 용량에 따른 차이가 없다는 외국의 보고와도 일치하는 것이다.^{14,15)}

본 연구에서 발기부전을 호소한 경우가 4예(0.8%)로 나타났는데, 이는 기존의 ARB에서 발기부전의 발생률(1.2%)과 유사한 수준이다.²⁾ 일반적으로 항고혈압제 투여로 인해 혈압이 하강하게 되면 음경내 동맥의 관류가 감소하여 발기부전을 일으키는 것으로 추정하고 있다.¹⁵⁾ 그러나 ARB의 경우 성기능을 감소시키기 보다는 오히려 증가시켰다는 보고¹⁷⁾도 있어서 과연 한국인에서 ARB가 성기능장애와 관련이 있는지를 밝히기 위해서는 향후 대규모의 전향적 연구가 필요하다고 판단된다.

본 연구에서 혈압조절과 관련된 요인으로 경증의 고혈압과 순응도가 유의한 것으로 나타났다. 1단계 경증 고혈압에 비해 3단계 중증 고혈압에서 혈압이 조절되지 않을 가능성이 1.9배나 높은 것으로 나타났으나 2단계 중등증 고혈압에서는 차이가 없었다. 이는 이전의 지침에서는 단독요법에 의한 치료 후 혈압이 적절히 조절이 되지 않으면 제2의 항고혈압제를 추가하는 치료지침에서 야기될 수 있는 현상으로 추정할 수 있다. 따라서 2단계 이상 고혈압에서는 JNC-7¹⁸⁾에 근거하여 2가지 이상의 항고혈압제를 처음부터 투여하게 되면 혈압이 적절히 조절되는 환자의 비율이 늘어날 것으로 추정된다.

항고혈압제의 순응도가 80미만인 경우에 비해 순응도가 80-99%에서 혈압조절률이 4.0배 높고, 100% 순응도에서는

혈압조절률이 5.9배 높은 것으로 추정되었다. 따라서 항고혈압제 투여시 가능하면 순응도를 최대한 끌어올리는 것이 혈압조절률을 높이는 지름길이라고 판단된다.

본 연구에서 나트륨 배설량과 혈압조절 상태와의 관계를 분석한 결과, 혈압 조절군과 비조절군간에 나트륨 배설량에 있어서 차이가 없었고, 나트륨 배설량의 분포 역시 혈압조절과 관련성이 없는 것으로 나타났다($p>0.05$). 이는 외국의 대단위 전향적코호트 연구에서 염분섭취와 뇌졸중 등의 심혈관질환과 관련성이 없는 것으로 나타난 것과 일치하는 결과이다.^{19,20} 또한 본태성 고혈압에 있어서 심혈관질환에 대한 위험요인으로 염분의 섭취량 보다는 염분에 대한 감수성이 독립적인 위험요인이라고 주장한 Morimoto 등²¹의 보고와도 같은 맥락이라고 판단된다.

항고혈압제 복용하는 환자에서 혈압 조절률에 있어서 성별차이가 있다는 것은 이미 잘 알려져 있다.²² 즉 여성에서 일반적으로 혈압 조절률이 높은 것으로 나타나는데,²³ 본 연구에서는 성별에 따른 차이가 없었다($p>0.05$). 또한 외국의 경우 기혼자,²³ 학력이나 경제상태가 높은수록²⁴ 혈압 조절률이 높은 것으로 보고되었는데, 본 연구에서는 차이가 없는 것으로 나타났다($p>0.05$). 이와 같이 상이한 결과는 본 연구의 대상자가 병원에 방문중인 환자이어서 전반적인 순응도가 높았고, 연구자들이 시판후조사를 시행하며 전향적인 추적관리를 하면서 전반적인 혈압 조절률이 향상되었기 때문으로 추정된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 유해사례에 대한 인과관계 평가를 연구자의 주관적 판단에 의존하여 객관성에 대한 의문이 제기될 수 있다는 것과, 둘째, 유효성 평가의 경우 추적 6개월 시점에서 측정할 혈압을 기준으로 하여 생물학적 변이나 측정오류에 의한 분류 비뚤림을 배제할 수 없다는 것이다. 전자의 경우 본 연구진은 이미 10년 이상 시판후조사를 수행하여 약물유해반응의 인과관계 평가에 대해서는 전문가 수준으로 인정받고 있으며, 연구개시 이전에 연구자회의를 통해 연구자들 간에 표준화도 이루어져있어서 별 문제가 없을 것으로 판단된다. 후자의 경우 유효성 평가에서 나타날 수 있는 분류 비뚤림이 일정한 방향으로 치우침이 없이 발생하기 때문에 혈압조절률을 평가하는데는 별 문제가 없을 것으로 판단되며, 혈압조절과 관련된 요인을 규명하는데 있어서는 분류 비뚤림이 있다면 일반적으로 검증력이 낮아지는 방향으로 작용하므로 유의성이 있게 나타난 변수는 별 영향을 받지 않았을 것으로 추정된다. 다만 일부 경계치 유의성이 있는 변수의 경우, 관련이 없는 것으로 나타날 비뚤림을 완전히 배제할 수는 없으나 그 가능성은 낮을 것으로 추정된다.

결 론

일차의료에 내원한 고혈압 환자 1,034명에서 이베사탄 투여후 6개월의 추적기간 동안 유해사례의 발생률은 5.6%이었으며, 이로 인해 투약중단율은 2.0%로 매우 낮았다. 투약 6개월 시점에서 혈압이 140/90 미만으로 조절되는 비율은 63.2%였으며, 이와 관련된 요인으로 경증의 고혈압과 높은 순응도가 유의한 것으로 나타났다. 이상의 결과를 토대로 일차의료에서 고혈압환자에게 ARB를 처방하는 경우 적절한 혈압조절을 위해서 순응도를 80% 이상 높이기 위한 환자교육을 강화하고, 중증의 고혈압 환자에서는 보다 철저히 추적관리 할 것을 권장한다.

참고문헌

1. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637-45.
2. Kim YS, Park HS, Sunwoo S, Byeon JJ, Song YM, Song YM, Seo HG, Kim CH, Cheon KS, Yoo SM, Lee JK, Korea Postmarketing Surveillance Research Group. Short-term safety and tolerability of antihypertensive agents in Korean patients: an observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9:603-9.
3. Smith RD, Chiu AT, Wong PC, Herblin WF, Timmermans PB. Pharmacology of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992;32:135-65.
4. Timmermans PBMW, Wong PC, Chui AT, Herblin WF, Benefield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JA, Smith RD. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993;45:205-51.
5. Eom C, Shin JH, Kim HS, Tahk SJ, Koh JH, William Choi BI, Hong ES, Seo JK, Kwan J, Park KS, Lee WH. The efficacy and safety of irbesartan in treating essential hypertension. *Korean Circulation J* 2000;30:318-25.
6. Yoon SY, Han WH, Park JY, Kim BK, Song YS, Kim JS, Roh HJ. Phase IV study on the antihypertensive effect and safety of irbesartan in patients with mild to mode. *Korean J Nephrol* 2000;19:731-9.
7. Bae JM, Jeong EK, Yoo TW, Huh BY. A quick measurement of stressin outpatient clinic setting. *J Korean Acad Fam Med* 1992;13:809-20.
8. Kim HJ, Paik HY, Lee SY, Shim JE, Kim YS. Salt usage behaviors are related to urinary sodium excretion in normotensive Korean adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16:122-8.
9. Kim YS, Kim BS, Kim KS, Park HK, Cheong YS, Yeo E, Jun TH, Jung SP, Choi JH, Lee SY, Kim YJ, Park YK. A

- prospective study on the antihypertensive monotherapy in family practice. *J Korean Acad Fam Med* 2001;22:828-39.
10. Koylan N, Acarturk E, Canberk A, Caglar N, Caglar S, Erdine S, Guneri S, Ilerigelen B, Kabakci G, Onder R, Sagkan O, Buyukozturk K. Effect of irbesartan monotherapy compared with ACE inhibitors and calcium channel blockers on patient compliance in essential hypertension patients: A multicenter, open-labeled, three-armed study. *Blood Pressure* 2005;14(Suppl 1):23-31.
 11. Morice AH, Lowry R, Brouwn MJ, Higinbotam T. Angiotensin converting enzyme and the cough reflex. *Lancet* 1987; 295:1116-8.
 12. Morales-Olivas FJ, Aristegui I, Estan L, Rodicio JL, Moreno A, Gil V, Ferron G, Velasco O. Kartan study: a postmarketing assessment of irbesartan in patients with hypertension. *Clinical Therapeutics* 2004;26:232-9.
 13. Markham A, Spencer CM, Jarvis B. Irbesartan. An updated review of its use in cardiovascular disorders. *Drugs* 2000;59: 1187-206.
 14. Marino MR, Vachharajani NN. Pharmacokinetics of Irbesartan are not altered in special populations. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2002;40:112-22.
 15. Simon TA, Gelarden T, Freitag SA, Kassler-Taub KB, Davies R. Safety of irbesartan in the treatment of mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1998;82:179-82.
 16. Brock GB, Lue TF. Drug-induced male sexual dysfunction. *Drug Saf* 1993;8:414-26.
 17. Caro JLL, Lozano Vidal JV, Vicente JA, Roca MA, Bravo CP, Sanchez Zamorano MA, Ferrario CM. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001;321:336-41.
 18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil Suzanne, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42: 1206-52.
 19. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moitchanov V, Tanskanen A, Pietinen P. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001;357:848-51.
 20. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, Yano K. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 1985;16:390-6.
 21. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;350:1734-7.
 22. 보건복지부. 국민건강영양조사 제3기(2005) 검진조사. 2006 pp48-9.
 23. He J, Muntner P, Chen J, Roccella EJ, Streiffer RH, Whelton PK. Factors associated with hypertension control in the general population of the United States. *Arch Intern Med* 2002; 162:1051-8.
 24. Nieto FJ, Alonso J, Chambless LE, Zhong M, Ceraso M, Romm FJ, Cooper L, Folsom AR, Szklo M. Population awareness and control of hypertension and hypercholesterolemia: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 1995; 155:677-84.