



Trend Focus

# 고혈압 치료제의 약물 타겟 개발 동향

약학정보원 학술정보센터

## 개요

전 세계적으로 유병률이 증가하고 있는 고혈압은 심혈관 및 신장 등에 합병증을 유발함으로써 조기 사망의 대표적인 원인이 되고 있다. 현재 임상에서는 다양한 항고혈압제가 사용되고 있으나 치료에도 불구하고 혈압이 적절하게 조절되지 않거나 약제에 저항성을 나타내는 경우가 있어 신규 약제의 도입이 요구되고 있다. 최근 레닌-안지오텐신 시스템(RAS) 경로를 억제하는 백신, siRNA 등 새로운 개념의 치료제가 시도되고 있으며 뇌의 RAS를 타겟으로 하는 약물도 개발되고 있다. 더 나아가 보호 활성을 나타내는 RAS 신호 전달 경로를 강화하는 전략은 고혈압 및 심혈관 질환의 잠재적인 타겟으로 제시되고 있다. 심부전 치료제인 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제(ARNI)와 당뇨병 등에 사용되는 SGLT2 억제제의 혈압 강하 효과가 입증되면서 이러한 동반질환에서 혈압 조절에 유용할 것으로 보고 있다. 고혈압의 병태생리에서 중요한 혈관 및 내분비계의 다양한 타겟이 제시되고 있어 머지않아 신규 계열의 고혈압 치료제가 개발될 것으로 전망된다.

## 키워드

고혈압, 약물 타겟, 신약 개발, 레닌-안지오텐신 시스템, 백신, RAS, ARNI, SGLT2, siRNA, ASO

## 서론

고혈압에서 나타나는 높은 혈압은 혈관 및 말단 장기의 손상을 유도하며, 만성 신장 질환, 당뇨병, 비만의 병태생리에도 관여하여 심혈관 질환의 발병 위험을 추가적으로 높일 수 있다. 고혈압의 치료 목표는 말

단 장기의 손상을 막고 심혈관계 질환의 발생률과 사망률을 감소시키는 것이다. 한 메타분석 결과에 따르면 수축기혈압(systolic blood pressure, SBP)이 10 mmHg 감소하거나 이완기혈압(diastolic blood pressure, DBP)이 5 mmHg 감소하는 경우, 주요 심혈관 질환 사건에 대한 상대 위험도가 20%까지 감소한다고 제시된 바 있다.

인구의 고령화와 함께 동반질환의 증가, 불충분한 치료, 낮은 복약순응도 등은 고혈압의 적정 관리를 막아 혈압이 적절하게 조절되는 환자의 비율을 낮춤으로써, 고혈압 관련 심혈관 질환으로 인한 사망 위험을 높이고 있다. 현재 임상에서 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI), 안지오텐신 II 수용체 차단제(angiotensin II receptor blocker, ARB), 칼슘채널차단제(calcium channel blocker, CCB), 이뇨제 등이 고혈압 치료제로 사용되고 있으나, 치료 중인 환자의 약 32.5%에서만 혈압이 적절하게 조절되는 것으로 보고되었다.

임상에서 사용되는 항고혈압제는 고혈압을 유발하는 모든 경로를 타겟으로 하지는 않기 때문에 시간이 경과함에 따라 반대되는 혈압 조절 기전이 활성화되면서 항고혈압제의 약효가 감소할 수 있다. 따라서 기존 항고혈압제 치료에도 적정 혈압에 도달하지 못하는 경우 추가적인 혈압 강하를 기대할 수 있는 새로운 기전의 약물 개발이 필요하며, 만성 신부전이나 당뇨병과 같은 동반질환을 가진 환자에서 광범위한 심혈관계 및 신장 보호 작용을 나타내는 약제의 중요성이 강조되고 있다.

본 고에서는 항고혈압제의 전통적인 약물 타겟인 RAS 경로 중에서 기존과 차별되는 새로운 잠재적인 타겟을 소개하고, 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제, SGLT2 억제제의 고혈압 치료제로서 가능성을 중심으로 최근 약물 타겟 개발 동향을 살펴보고자 한다.

## 레닌-안지오텐신 시스템(RAS)의 새로운 약물 타겟

인체에서 혈압을 조절하는 주요 기전에는 레닌-안지오텐신 시스템(renin-angiotensin system, RAS)이 있다. 레닌은 신장에서, 안지오텐시노겐(angiotensinogen)은 간에서 생성되어 순환 혈액으로 공급된다. 혈액에서 안지오텐시노겐은 레닌에 의해 안지오텐신 I(Ang I)으로 변환되고, Ang I은 내피세포에 존

재하는 안지오텐신 전환 효소(ACE)에 의해 안지오텐신 II(Ang II)로 전환된다.

Ang II는 혈액에서 조직으로 확산된 후 조직에 존재하는 Ang II 제1형 수용체(AT1 수용체, AT1R), 제2형 수용체(AT2 수용체, AT2R)와 결합하여 활성을 나타낸다. 한편 순환 중에 존재하는 레닌 및 안지오텐시노겐은 국소 조직 부위로 확산될 수 있으며, 조직의 ACE에 의해 생성된 Ang II는 조직의 수용체를 통해 작용한다.

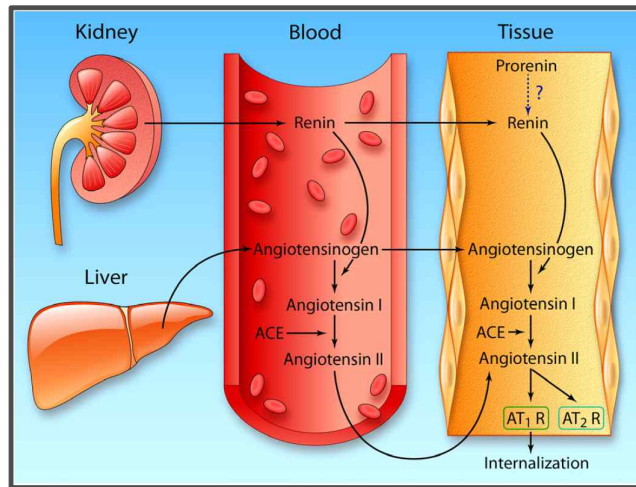


그림 1. 순환 및 조직의 레닌-안지오텐신 시스템 (출처: Circ Res. 2015 Mar 13;116(6):960-75)

Ang II에 의해 AT1 수용체가 과도하게 활성화되는 경우 혈관 수축, 나트륨 및 수분 저류, 염증, 비대(hypertrophy), 섬유증(fibrosis), 알도스테론 분비를 매개하게 된다. 또한 이 수용체의 활성화는 NADPH 산화효소(NADPH oxidase, NOX)의 활성산소종(reactive oxygen species, ROS) 생산을 매개하여 산화성 스트레스로 인한 미토콘드리아의 기능 이상에 기여한다. 따라서 RAS 경로의 조절 이상은 고혈압을 초래할 뿐만 아니라 산화성 스트레스, 염증, 섬유증, 비대의 병태생리학적 기전을 통해 심혈관계 및 신장에서 합병증의 발생 위험을 증가시킨다.

반면 Ang II의 AT1 수용체를 통한 고혈압 유발 작용에 대한 보호 활성을 나타내는 여러 신호전달 경로도 존재한다. Ang II가 결합하는 AT2 수용체는 AT1 수용체와 상반되는 작용을 통해 혈관 이완, 나트륨이뇨 활성 등을 매개한다. 또한 나트륨이뇨펩티드 시스템(natriuretic peptide system)의 나트륨이뇨 펩티드와 브래디키닌(bradykinin)은 Ang II의 유해 작용을 정상화하는데 기여하는 강력한 혈관 이완 및 나트륨이뇨 활성을 나타낸다. 최근에 RAS의 보호 경로로 밝혀진 ACE2/Ang-(1-7)/MasR은 AT1 수용

체와 상반되는 작용을 통해 혈압 조절에 관여한다고 알려졌다.

현재 고혈압의 치료는 일차적으로 과도한 전신의 RAS 활성을 억제하는 것을 중심으로 하고 있으나, 최근 국소적으로 뇌의 RAS를 억제하거나 고혈압이나 심혈관 질환에 대한 보호 작용을 나타내는 RAS 경로를 활성화하는 전략이 연구되고 있다. 또한 안지오텐시노겐에 대한 유전자 발현을 억제하는 RNA 치료제나 Ang II를 타겟으로 하는 백신 등 새로운 개념의 고혈압 치료제도 개발되고 있다.

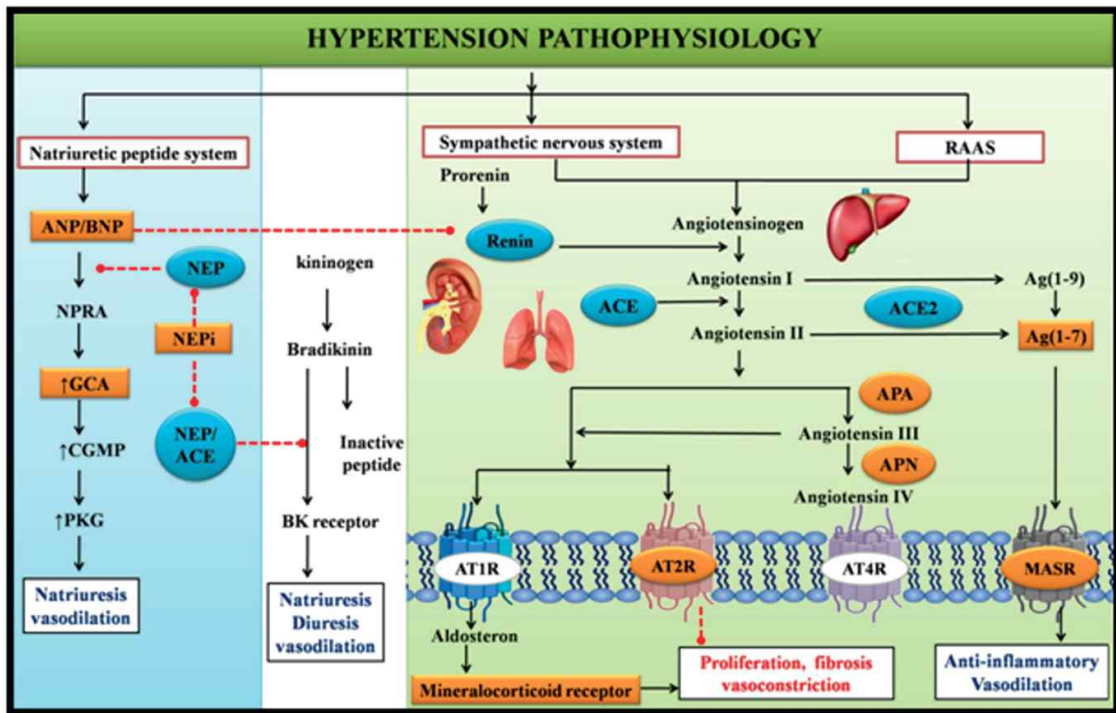


그림 2. 혈압 조절 및 고혈압의 병태생리에 관련된 신호 전달 경로 (출처: Hypertens Res. 2021 Jul;44(7):740-755)

### 1. AT2 수용체 효현제(AT2R agonist)

Ang II 제2형 수용체인 AT2 수용체는 정상 상태에서는 낮은 수준으로 발현되지만 신부전, 혈관 손상, 심근경색과 같은 질병 상태에서는 보호 활성을 나타내기 위해 급격하게 발현이 증가한다. AT2 수용체가 활성화되면 산화질소(NO) 합성효소(nitric oxide synthase, NOS)/NO 경로를 통해 혈관이 이완되며, 브래디키닌 등의 펩티드, 산화질소, cGMP 생성을 통해 나트륨이뇨 등 여러 보호 작용을 나타낸다. 이러한 AT2 수용체를 선택적으로 활성화하는 후보 물질인 compound 21(C21)는 주로 심장 질환에서 연구 중이며, 이 계열의 약물은 고혈압에도 잠재적으로 유용할 것이라고 제시되고 있다.

## 2. ACE2/Ang-(1-7)/MasR 경로 활성화제

ACE2/Ang-(1-7)/MasR 경로는 ACE/Ang II/AT1R 경로에 의한 유해 작용을 최소화함으로써 심장과 신장의 기능을 조절하여 이에 대한 보호 활성을 나타낸다. ACE2는 Ang II를 Ang-(1-7)로, Ang I을 Ang-(1-9)로 절단하는데 이후 Ang-(1-9)는 ACE의 작용을 받아 Ang-(1-7)로 변환된다.

생성된 Ang-(1-7)은 수용체인 MasR를 활성화함으로써 상행 헨레 고리에서 NO 생성을 증가시켜 Ang II의 신장에 대한 유해 영향을 최소화하며, 항고혈압, 항부정맥, 심장 리모델링 억제 등의 활성을 나타낸다. 이 계열에 해당하는 후보물질에는 Ang-(1-7) 펩티드가 있으며, 고혈압과 비만이 있는 환자에서 심혈관계 질환의 개선 여부를 평가하는 1상 임상 단계에 있다.

## 3. 아미노펩티다제 A 저해제(Aminopeptidase A inhibitor)

뇌의 RAS가 활성화되면 교감신경계 긴장도와 혈관 저항성이 증가하고, 바소프레신 유리가 촉진되면서 혈압이 상승한다. 이러한 중추의 혈압 조절에서 중요한 뇌의 RAS 인자는 바소프레신 분비 및 혈압 조절에 관여하는 Ang III이다. 뇌의 아미노펩티다제 A (aminopeptidase A, APA)는 Ang II로부터 Ang III을 생성하는 효소이므로, APA를 억제하는 후보물질은 중추 작용 항고혈압제로 연구되고 있다.

APA 억제제로 개발된 후보약물로는 firibastat (RB150, QGC001)가 있다. Firibastat는 전구약물로 경구 투여 시 위장관과 뇌혈관장벽을 통과하여 뇌에서 활성물질(EC33) 두 분자로 전환된다. 이 활성물질은 뇌에서 APA를 억제하여 Ang III 생성을 차단함으로써 혈장의 바소프레신을 낮추고 이노 및 나트륨 배출을 통해 혈류량을 감소시키는 것으로 나타났다. Firibastat의 2상 임상 결과 고혈압 환자의 주간 수축기 혈압을 감소시켰으며, 현재 고혈압 환자를 대상으로 3상 임상 단계에 있다. Firibastat보다 효능이 개선된 APA 억제제로 개발된 NI956/QGC006는 비임상 연구 단계에 있다.

## 4. 백신 치료제

Ang I, Ang II 및 Ang 수용체를 타겟으로 하는 항고혈압 백신의 혈압 강하 효과가 동물 모델에서 확인됨에 따라 RAS를 억제하는 백신 개발이 진행되었다. 이 중에서 ATRQ $\beta$ -001은 사람의 AT1 수용체에서 유래한 펩티드(ATR-001)를 박테리오파지 Q $\beta$ 의 바이러스 유사 입자(virus-like particle, VLP)와 융합하여 제작된 백신이다. 이 백신은 동물 모델에서 혈압을 낮추었으며 고혈압으로 인한 말초 장기 손상으

로부터 보호 작용을 가지는 것으로 보고되었다.

Ang I을 타겟으로 하는 백신인 PMD3117은 1상 및 2상 임상에서 항-Ang I 항체 역가를 유의하게 증가시켰으나 명백한 항고혈압 효과가 나타나지는 않았다. 이에 따라 항체 역가의 상승과 혈압 감소의 관련성에 대하여 추가적인 연구가 필요한 것으로 제시되었다. Ang II 백신인 Cyt006-AngQ $\beta$ 의 경우 경증에서 중등도 고혈압 환자의 혈압 강하 효과가 최초로 확인되었으나, 최근 추가 임상이 진행되지는 않은 것으로 보인다.

## 5. RNA 치료제

RAS 경로의 모든 안지오텐신(Ang)은 간에서 합성되는 안지오텐시노겐(AGT)의 절단을 통해 생성된다. 따라서 안지오텐시노겐의 발현을 억제하면 모든 하위 안지오텐신 수용체의 활성을 효과적으로 감소시킬 수 있다. 이러한 개념에서 개발된 안지오텐시노겐의 RNA를 저해하는 안티센스 올리고뉴클레오티드(antisense oligonucleotide, ASO) 및 small interfering RNA (siRNA)는 고혈압의 동물 모델에서 효과적으로 혈압을 낮추는 것으로 나타났다. 안지오텐시노겐의 발현을 억제하는 siRNA인 ALN-AGT01(zilebesiran)는 고혈압 환자에서 혈청 안지오텐시노겐 수준을 용량 의존적으로 감소시켰으며, 현재 고혈압 환자에서 2상 임상 단계에 있다.

## 고혈압의 동반질환에서 유용한 잠재적인 항고혈압제

### 1. 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제(Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)

고혈압에서 RAS의 활성화는 염분 및 수분 저류, 혈관 수축, 교감신경계 활성화, 심혈관계 재형성(remodeling)을 유발한다. 이러한 작용은 심부전의 발병 기전에도 해당하기 때문에 RAS의 과도한 활성화는 고혈압뿐만 아니라 심부전의 발병에도 기여한다.

네프릴리신(neprilysin, NEP)은 인체의 여러 기관에 분포하며, 나트륨이노펩티드, 브래디키닌 등의 내인성 혈관활성 펩티드를 분해한다. 네프릴리신의 활성을 억제하면 다양한 혈관활성 펩티드의 분해가 감소하여 나트륨 이노, 혈관 이완, 교감신경 활성화 감소 등을 통해 혈압이 낮아지게 된다. 최초의 ACE-네프릴리신 억제제로 개발된 omapatrilat은 ACE 억제제 단독요법 대비 혈압을 유의하게 낮추었으나, 브래디키



닌 분해 억제에 대한 상승 작용으로 혈관부종(angioedema) 위험이 증가함에 따라 이 계열의 약물 개발은 중단되었다.

이후 혈관부종의 위험을 낮출 수 있도록 ACE 억제제 대신 ARB를 병합한 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제(ARNI)가 개발되었다. 이 계열의 최초 약물인 sacubitril/valsartan (LCZ696)은 ARB (valsartan)와 네프릴리신 억제제 전구 약물(sacubitril)의 복합제이다. PARADIGM-HF 임상에서 ACE 억제제(enalapril) 대비 이 약제의 유효성이 입증되었으며, 국내에서도 좌심실 수축 기능이 저하된 만성 심부전 환자에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소에 승인되었다.

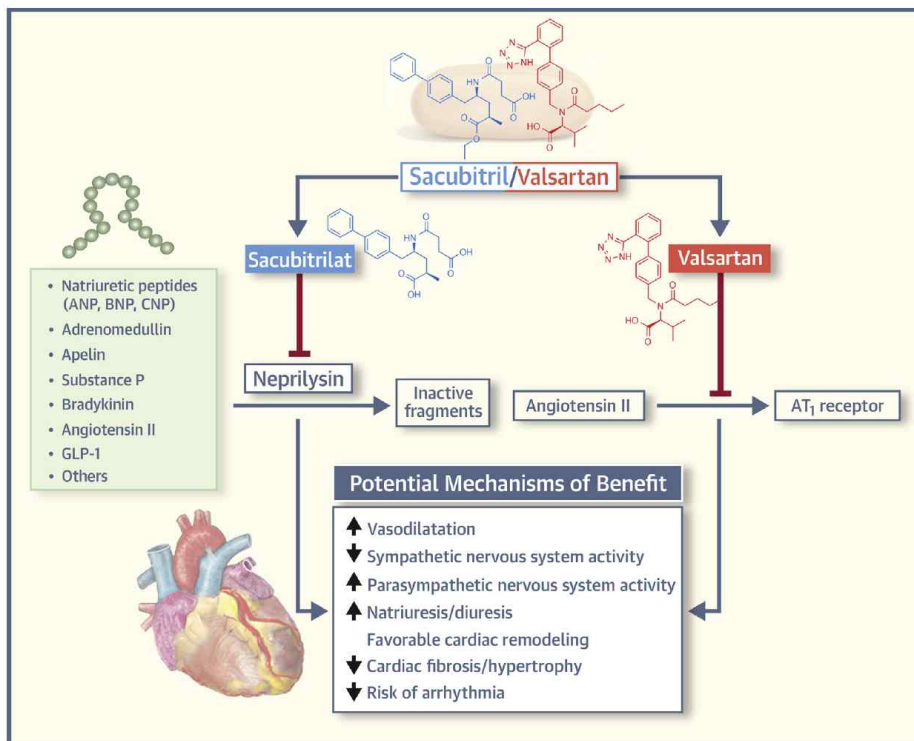


그림 3. Sacubitril/valsartan의 작용 기전 (출처: JACC Heart Fail. 2020 Oct;8(10):800-810)

여러 연구에 따르면 ARNI 계열은 ARB 단독요법 대비 수축기 혈압을 추가적으로 5~7 mmHg 더 낮추는 것으로 나타났다. 또한 이 약물이 나타내는 나트륨이노펩티드의 활성화는 혈당 조절, 신장애 경감 등을 통해 관련 질환을 동반하는 환자의 혈압 조절에 유용할 것으로 보고 있다. 아시아인의 고혈압은 고염분 섭취나 염분 민감도의 증가, 혈관 경직으로 인한 수축기 고혈압이 특징적이므로, 이 약제의 나트륨이노 및 혈관 이완 활성이 특히 유용할 것이라는 견해도 제시되었다.

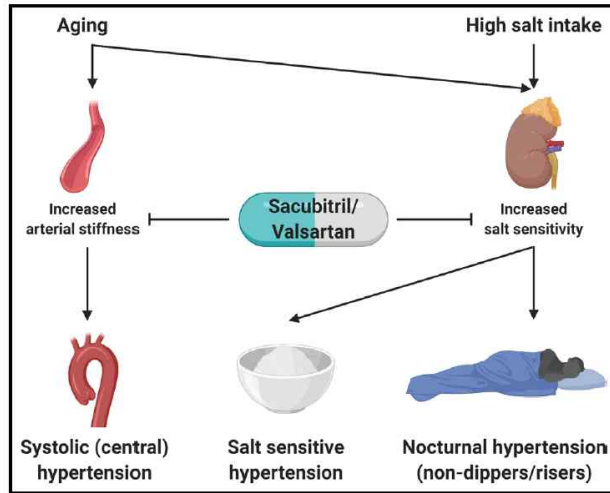


그림 4. 아시아인 고혈압의 특징과 ARNI (출처: J Clin Hypertens (Greenwich). 2021 Mar;23(3):556-567)

## 2. SGLT2 억제제

Sodium-glucose cotransporter 2(SGLT2)는 신장에서 여과된 포도당의 재흡수를 담당하는 운반 단백질이다. SGLT2의 기능을 억제하면 신장에서 포도당의 재흡수가 감소하여 소변을 통한 배출이 증가하면서 혈당이 감소한다.

SGLT2 억제제는 약물에 따라 혈당 조절 외에도 만성 심부전(좌심실 수축 기능이 저하된 만성 심부전 환자에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소) 또는 만성신장병(만성 신장병 환자에서 eGFR의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관 질환으로 인한 사망 및 신장 관련 사망 위험성 감소)에 승인되었다. 최근 메타분석 결과에 따르면 SGLT2 억제제는 확립된 죽상경화성 심혈관질환을 가진 환자에서 주요 심혈관 사건을 11%까지 감소시킨다고 보고되었다.

특히 SGLT2 억제제는 혈압 강하 효과를 나타내는데, 수축기혈압은 2.5 mmHg까지, 이완기혈압은 1.5 mmHg까지 낮추는 것으로 제시되었다. SGLT2 억제제의 전반적인 혈압 강하 효과는 저용량 치아지드(thiazide)계 이뇨제와 유사한 것으로 보고되었다.

SGLT2 억제제는 신장, 대사, 혈관에서 복합적으로 작용함으로써 혈압을 떨어뜨리는 것으로 알려졌다. SGLT2 억제제의 삼투성 이뇨 작용은 혈장량 감소에 기여하며, 혈당 저하는 대사를 변경시켜 체중 감소를 통해 혈압 강하에 관여한다. SGLT2 억제제는 내피세포의 기능을 개선하여 산화성 스트레스 감소, NO 회



복, 요산 감소를 통해 동맥의 경직도를 감소시켜 혈압을 낮추는 것으로 제시되었다. 이러한 다양한 활성으로 인해 SGLT2 억제제는 심부전이나 신장질환 환자에서 유용한 잠재적인 항고혈압제로 여겨지고 있다.

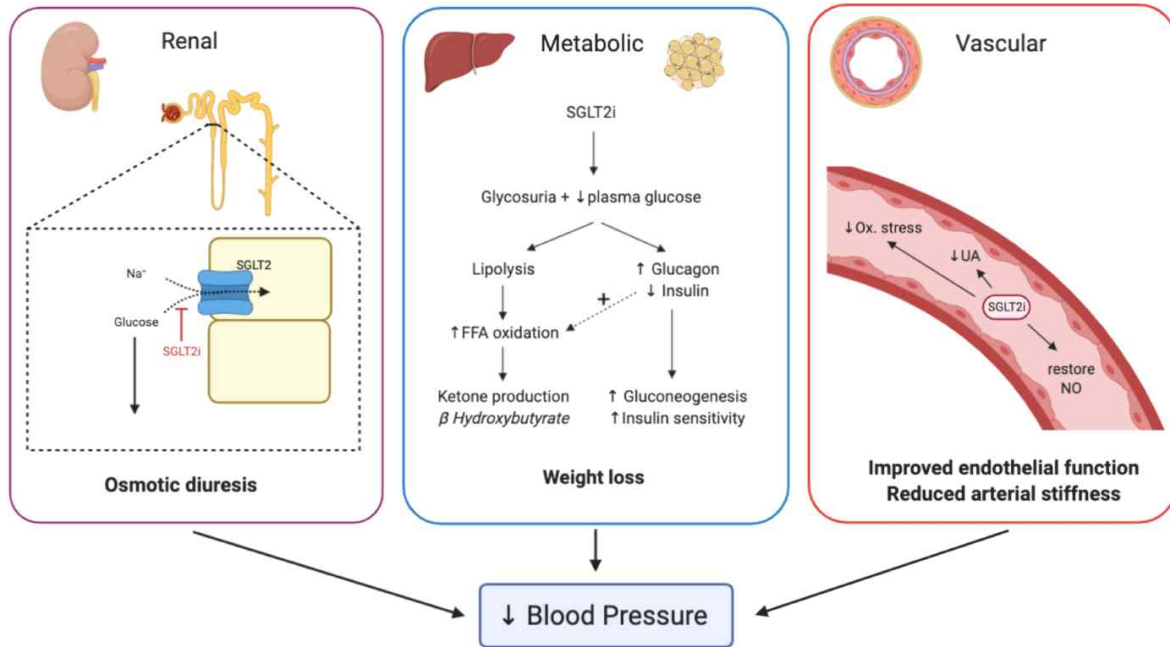
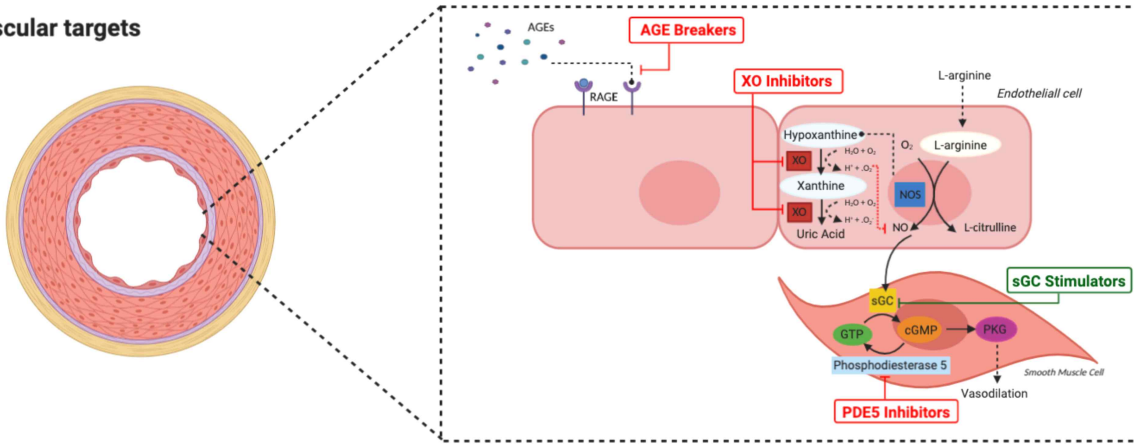


그림 5. SGLT2 억제제의 혈압 강하 기전에 대한 가설 (출처: Br J Clin Pharmacol. 2021 Oct;87(10):3721-3736)

## 혈관 및 내분비계의 잠재적인 타겟

RAS 경로나 SGLT2 이외에 고혈압의 병태생리에 관여하는 다양한 혈관 및 내분비계 구성 요소들이 잠재적인 고혈압의 약물 타겟으로 개발되고 있다. 이 계열에 해당하는 약물에는 알도스테론 합성효소 (aldosterone synthase) 억제제, soluble guanylate cyclase (sGC) 자극제, phosphodiesterase-5 (PDE-5) 억제제, 잔틴 산화효소 억제제 (xanthine oxidase, XO) 억제제, 최종 당화산물 (advanced glycation end-product, AGE) 분해제 등이 있다.

(A) Vascular targets



(B) Endocrine targets

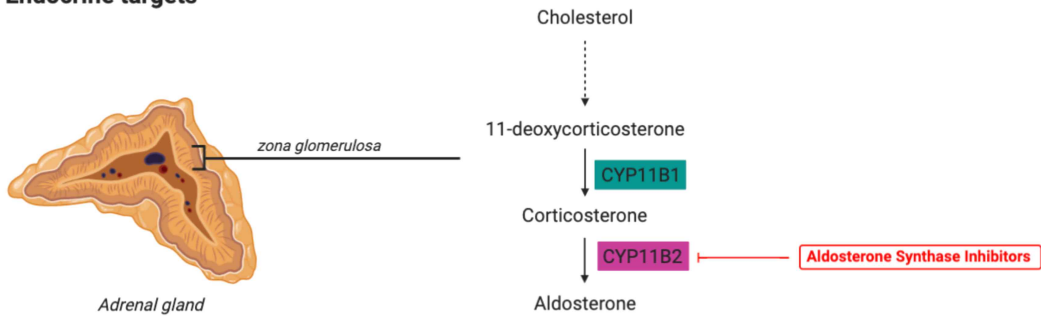


그림 6. 개발 중인 항고혈압제의 작용 기전 (출처: Br J Clin Pharmacol. 2021 Oct;87(10):3721-3736)

1. 혈관 타겟

NO-sGC-cGMP 경로는 혈관 이완에서 중요한 신호 전달 경로에 해당하므로 고혈압 약제의 유용한 타겟으로 여겨지고 있다. 내피세포에서 L-arginine은 NO 합성효소(NOS)의 작용을 통해 신호전달 물질인 NO를 생성하며, NO는 혈관평활근세포에서 sGC를 활성화함으로써 cGMP를 생성시켜 혈관 평활근을 이완시킨다.

이 신호전달 경로를 촉진하는 sGC 자극제는 sGC를 활성화하여 cGMP 생성을 촉진하며, 여러 연구에서 심장 및 신장에 대한 보호 효과가 나타났다. 이 계열은 약제에 따라 혈압 강하 효과가 다르게 나타났으며, 국내에서 riociguat은 폐동맥 고혈압에, vericiguat은 만성신부전에 허가되었다.

PDE5는 cGMP를 GTP로 변환시키는 효소로 PDE-5 억제제는 cGMP를 증가시킨다. 이 계열에 속하는 sildenafil은 외래 수축기혈압을 위약군 대비 감소시켰으며, 치료 저항성 고혈압에서

sildenafil+isosorbide mononitrate (ISMN) 병용 요법은 각각 단독요법 대비 우월한 혈압 강하 효과를 보였다.

잔틴 산화효소(xanthine oxidase, XO)는 대사 과정에서 부산물로 활성산소종을 생성하며, 이는 NO-sGC-cGMP 경로를 저해할 수 있다. 잔틴 산화효소(XO) 억제제는 내피세포의 기능 회복을 돕고 심혈관계의 위험인자로 여겨지는 요산(uric acid)의 생성도 억제하는 작용을 가진다. 잔틴 산화효소 억제제인 allopurinol에 대한 메타분석 결과 혈압 강하 효과가 확인되었으며, febuxostat는 Ang II-유도성 고혈압의 동물 모델에서 혈압을 낮추고 대동맥의 섬유화를 감소시켰다.

혈관 내피에서 유래하는 endothelin-1(ET-1)은 강력한 혈관 수축인자로 혈관의 긴장도 유지에 중요한 역할을 한다. 중증 고혈압 환자에서는 ET-1의 혈장 농도가 증가했으며, 혈장의 ET-1 증가는 고혈압의 발달과 관련된다고 알려졌다. ET-1 수용체 길항제인 apocintentan은 ETA 및 ETB 수용체를 모두 저해하는 후보 약물로, 2상 임상에서 중등도 용량의 ACE 억제제와 유사한 혈압 강하 효과가 나타났다. 현재 저항성 고혈압 환자에서 병용 요법에 대한 3상 임상 중에 있다.

한편 단백질이 당화되어 형성되는 최종 당화산물(AGE)은 고도로 산화된 물질로, 노화 및 당뇨병으로 인해 발생하는 동맥의 경직도와 내피세포의 기능 이상에 관여한다고 알려졌다. AGE는 AGE 수용체(RAGE)를 활성화함으로써 혈관의 기능 이상에 기여한다. 또한 AGE는 단백질의 교차결합을 통해 조직의 물리화학적 성질을 변화시켜 죽상경화증, 당뇨병, 만성신장질환 등의 병태생리에 기여한다. AGE 분해제인 alagebrium은 AGE의 교차결합 구조를 화학적으로 분해하였으며, 임상 시험에서 혈압 강하 효과가 확인되었다. AGE 분해제는 노화로 인한 심혈관계의 병태생리를 개선하는 것으로 알려졌으며, 당뇨병성 고혈압에서 유용한 후보 약물로 제시되고 있다.

## 2. 내분비 타겟

알도스테론은 네프론의 원위 세뇨관에서 나트륨의 재흡수를 촉진하여 혈압을 높이며 나트륨과 칼륨의 전해질 균형을 조절한다. 알도스테론의 불균형은 혈압을 높이고 산화성 스트레스, 염증 매개체, 섬유화 인자를 증가시켜 심장 및 신장 질환의 진행을 촉진할 수 있다.

알도스테론은 부신 피질에서 알도스테론 합성효소(aldoosterone synthase, CYP11B2)에 의해 합성된

다. 따라서 알도스테론의 생성을 억제하는 알도스테론 합성효소 억제제는 고혈압의 새로운 치료 전략으로 제시되고 있으며, osilodrostat (LCI699) 등이 이 계열에 해당된다.

기존에 사용되고 있는 알도스테론의 수용체인 광질코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR)를 차단하는 스테로이드성 광질코르티코이드 수용체 차단제(예. spironolactone, eplerenone)는 고칼륨혈증 등의 부작용으로 사용이 제한적이다. 이러한 부작용을 최소화하기 위해 비스테로이드성 광질코르티코이드 길항제(non-steroidal MRA)가 새로운 고혈압 치료제로 개발되고 있다. Esaxerenone은 일본에서 고혈압 치료제로 시판 허가되었으며, KBP-5074는 신성 고혈압(renal hypertension)에 대한 2상 임상 단계에 있다.

## 결론

고혈압은 병태생리학적 요인이 복합적으로 작용하여 발병하는 질환이다. 고혈압 환자에서 다양한 만성 질환을 동반하는 경우가 많으며, 고혈압 자체가 다른 합병증을 유발하는 원인이 되기도 한다. 최근 기존의 RAS 억제를 중심으로 하는 전략에서 나아가 혈압 강하뿐만 아니라 광범위한 임상적 이익을 나타낼 수 있는 타겟에 대한 개발이 요구되고 있다. SGLT2 억제제와 ARNI 계열과 같은 광범위한 심혈관 혹은 신장 보호 효과를 가진 약물의 혈압 강하 효과가 입증되면서 고혈압 치료제로서의 가능성이 제시되고 있다. 새로운 개념의 항고혈압제인 RNA 치료제와 백신 치료제가 개발된다면 고혈압의 약료에 있어서 다각적인 치료 접근이 가능할 수 있을 것이다. 현재 개발 중인 새로운 계열의 항고혈압제가 기존 치료제에 효과적이지 않은 저항성 고혈압 환자 등에서 새로운 치료 옵션이 될 수 있기를 기대해 본다.

## 약사 Point

- ARNI 계열이나 SGLT2 억제제의 혈압 강하 효과가 입증되었으며, 심부전, 당뇨병, 신장 질환 등을 동반하는 고혈압 환자의 치료에서 임상적으로 유용할 것이라고 제시되고 있다.
- 현재 개발 중인 고혈압 치료제는 기존의 RAS 억제제에서 더 나아가 RAS 활성으로 인한 유해 영향으로부터 보호할 수 있는 경로를 타겟으로 하고 있어 향후 이들 약제의 병용요법이 유용한 치료 전략이 될 수 있을 것이다.
- 고혈압의 병태생리에 근거한 다양한 혈관 및 내분비계의 약물 타겟이 지속적으로 밝혀지고 있으며, siRNA, ASO 및 백신과 같은 새로운 형태의 고혈압 치료제가 개발 중에 있다.

## 참고문헌

1. Am J Hypertens. 2004 Dec;17(12 Pt 2):23S-30S
2. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021 Mar 1;1867(3):166037
3. Br J Clin Pharmacol. 2021 Oct;87(10):3721-3736
4. Circ Res. 2015 Mar 13;116(6):960-75
5. Hypertens Res. 2021 Jul;44(7):740-755
6. Hypertens Res. 2021 Oct;44(10):1239-1250
7. JACC Heart Fail. 2020 Oct;8(10):800-810
8. JAMA. 2013 Sep 4;310(9):959-68
9. J Cardiovasc Pharmacol. 2021 Jun 1;77(6):699-706
10. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021 Mar;23(3):556-567
11. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2014 Oct;8(5):202-16
12. ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
13. AdisInsight (<https://adisinsight.springer.com/search>)

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).