

고혈압 환자에서 항고혈압약물인 Fimasartan의 사용에 대한 후향적 연구

SAFE-KANARB

박정배

관동의대 제일병원 심장혈관내과

Safe-Kanarb

고혈압 환자에서 항고혈압약물인 Fimasartan의 사용에 대한 후향적 연구

연구의 필요성

실제 진료현장에서 더 많은 환자를 대상으로 다양한 상황에서, 즉 성별, 나이, 비만 정도 및 동반 질환과 합병증 유무 및 병용 약물과 병용 고혈압 약제에 의한 카나브의 효능과 부작용을 관찰하는데 있다

연구의 목적

- ✓ 카나브를 8주 이상 복용한 고혈압환자에서 강압효과 및 부작용연구
- ✓ 환자의 특성(당뇨, 나이,비만, 동반질환)에 따른 혈압강하 효과와 부작용
- ✓ 동반 고혈압 약제 따른 혈압강하 효과와 부작용

Safe-Kanarb

고혈압 환자에서 항고혈압약물인 Fimasartan의 사용에 대한 후향적

과제명

연구고혈압 환자에서 새로운 항고혈압약물인 카나브 (성분명, Fimasartan) 의 효과와 사용 안전성에 대한 후향적 연구

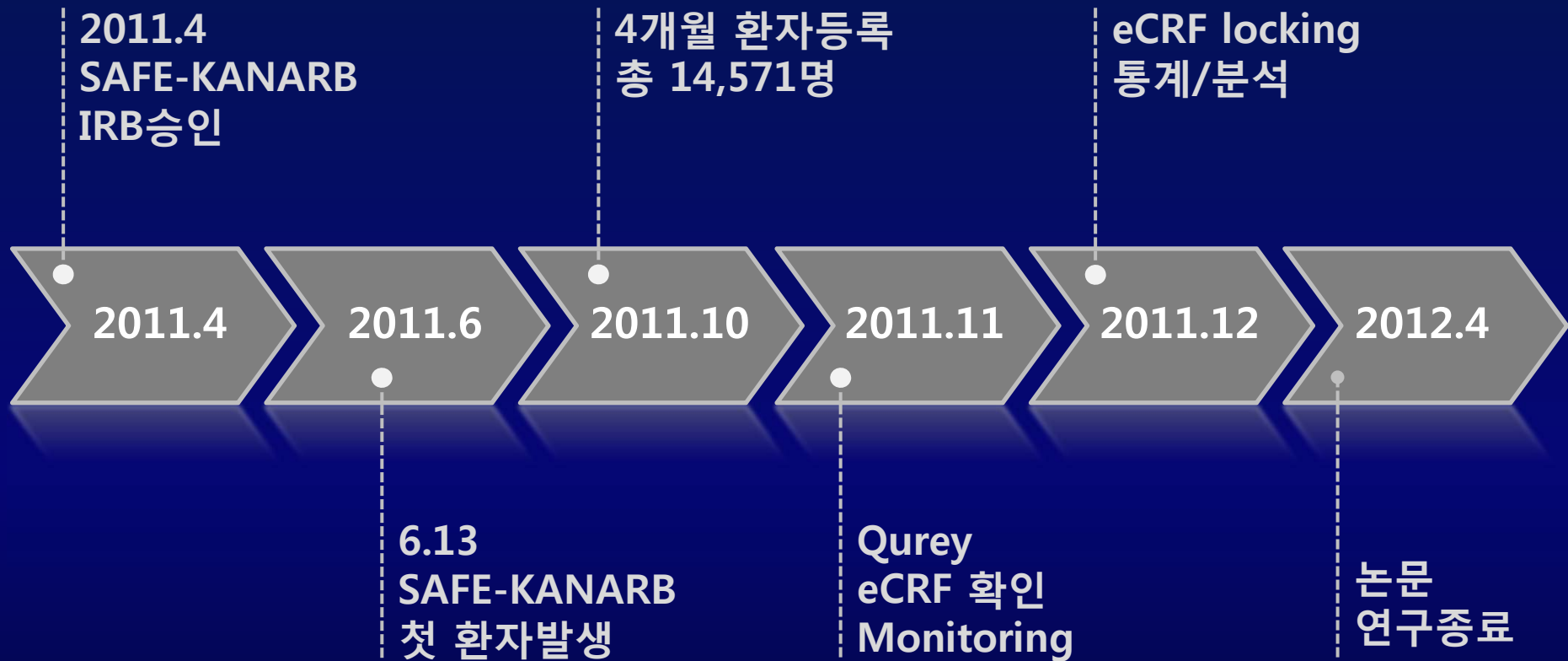
실시기관 및 책임자

임상시험 책임연구자 : 관동제일병원 박정배 교수
클리닉 726개 개원의원

대상 환자

고혈압 신환, 치료 중에 카나브를 추가하거나,
또는 카나브로 약을 바꾸어 치료중인 모든 환자
복용 이후 2-4개월 정도 경과한 모든 환자 14,571 명

SAFE-KANARB 연구 진행 일정



SAFE-KANARB Design : Retrospective Study

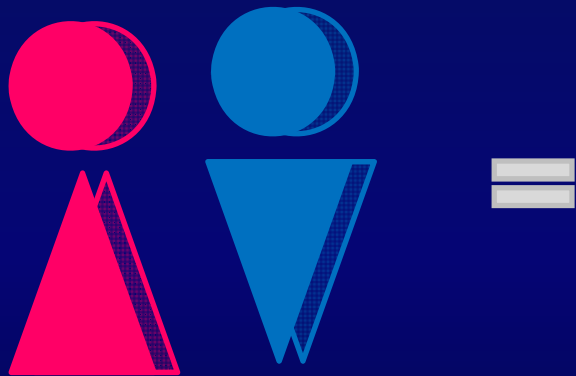


SAFE-KANARB 연구 결과



2011.6~10월 총 14,571 명 등록

> 카나브 1일 투여용량이 60/120mg 인 대상자 분석 (총 14,151명)



Fimasartan
60 or 120mg/day
14,151 명



6,972 명 (평균 61.5 yr \pm 11.7)

평균신장 156.3 \pm 5.54

평균체중 58.8 \pm 8.32

평균BMI 24.1 \pm 3.10



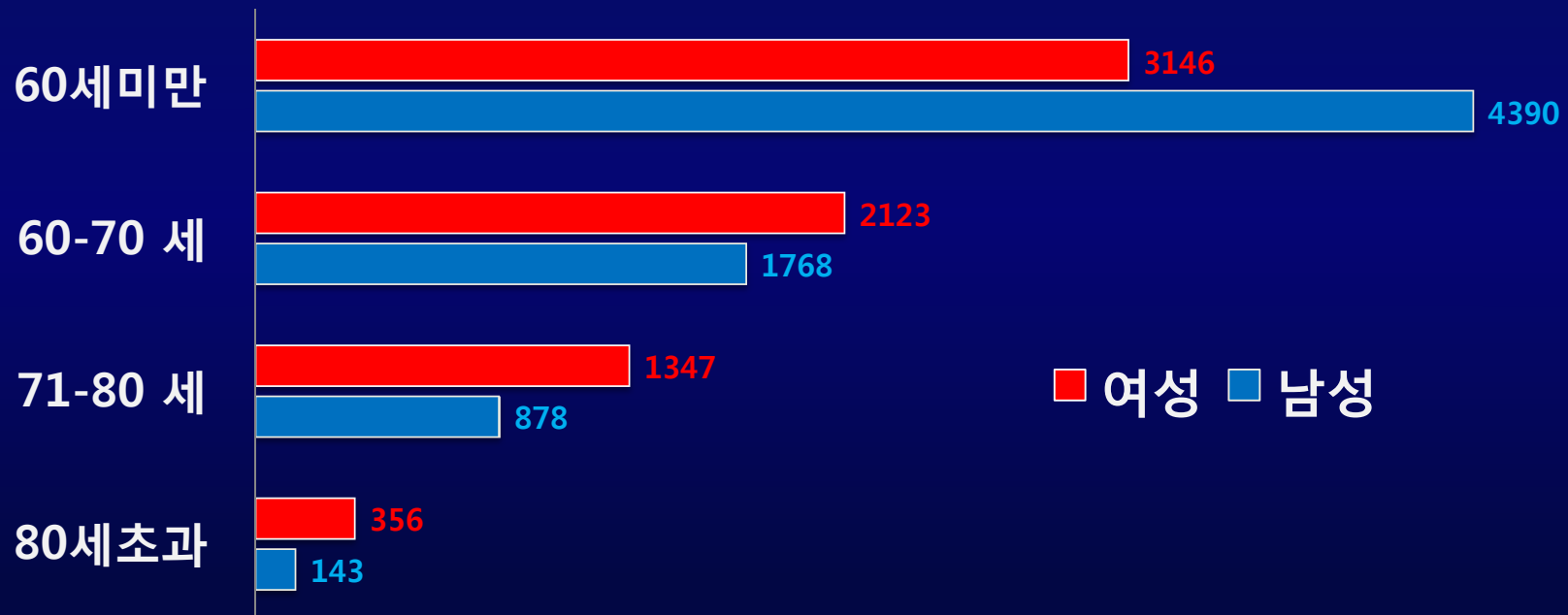
7,179 명 (평균 56.7 yr \pm 11.9)

평균신장 169.1 \pm 6.38

평균체중 70.7 \pm 9.97

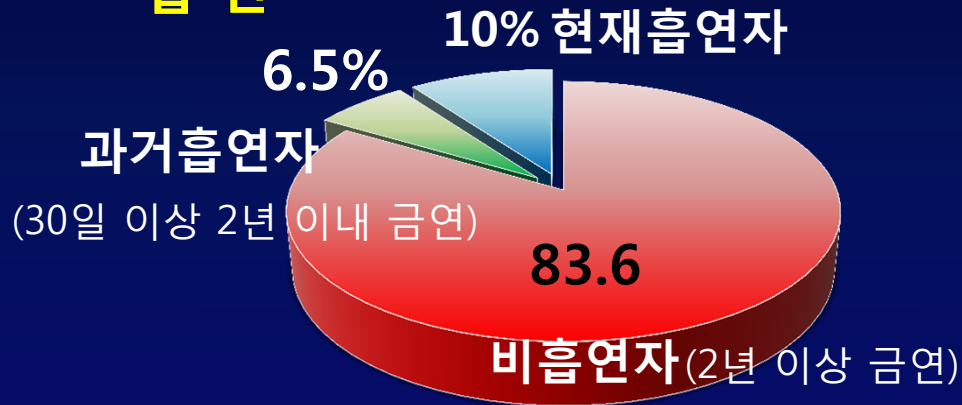
평균BMI 24.7 \pm 2.75

SAFE-KANARB 연구 결과

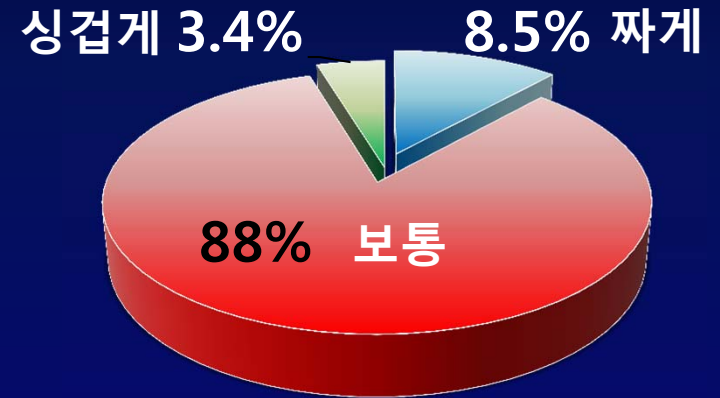


SAFE-KANARB 환자정보

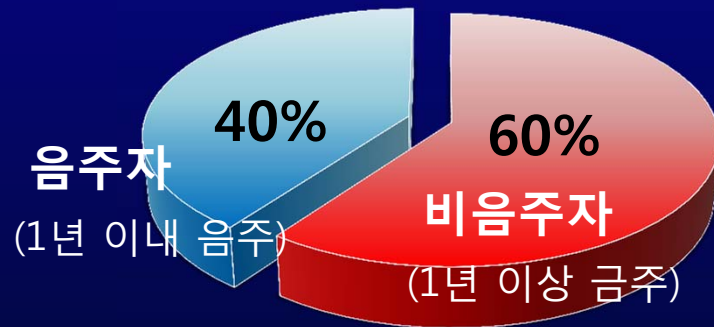
흡 연



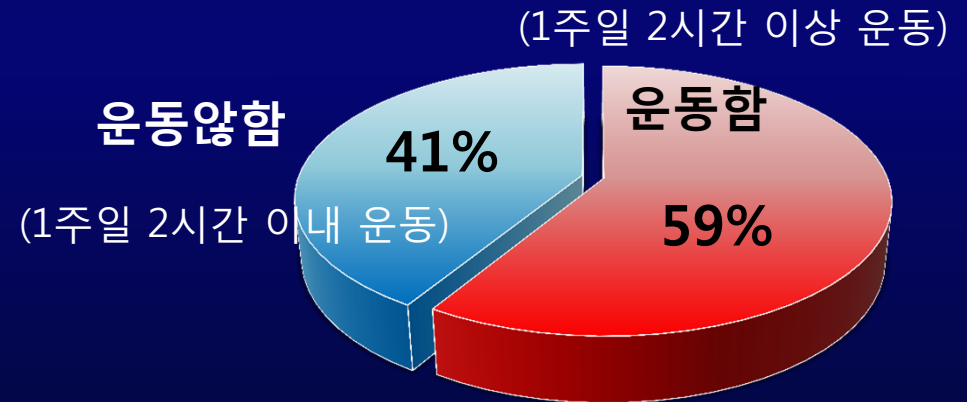
식 이 (염분섭취)



음 주 력



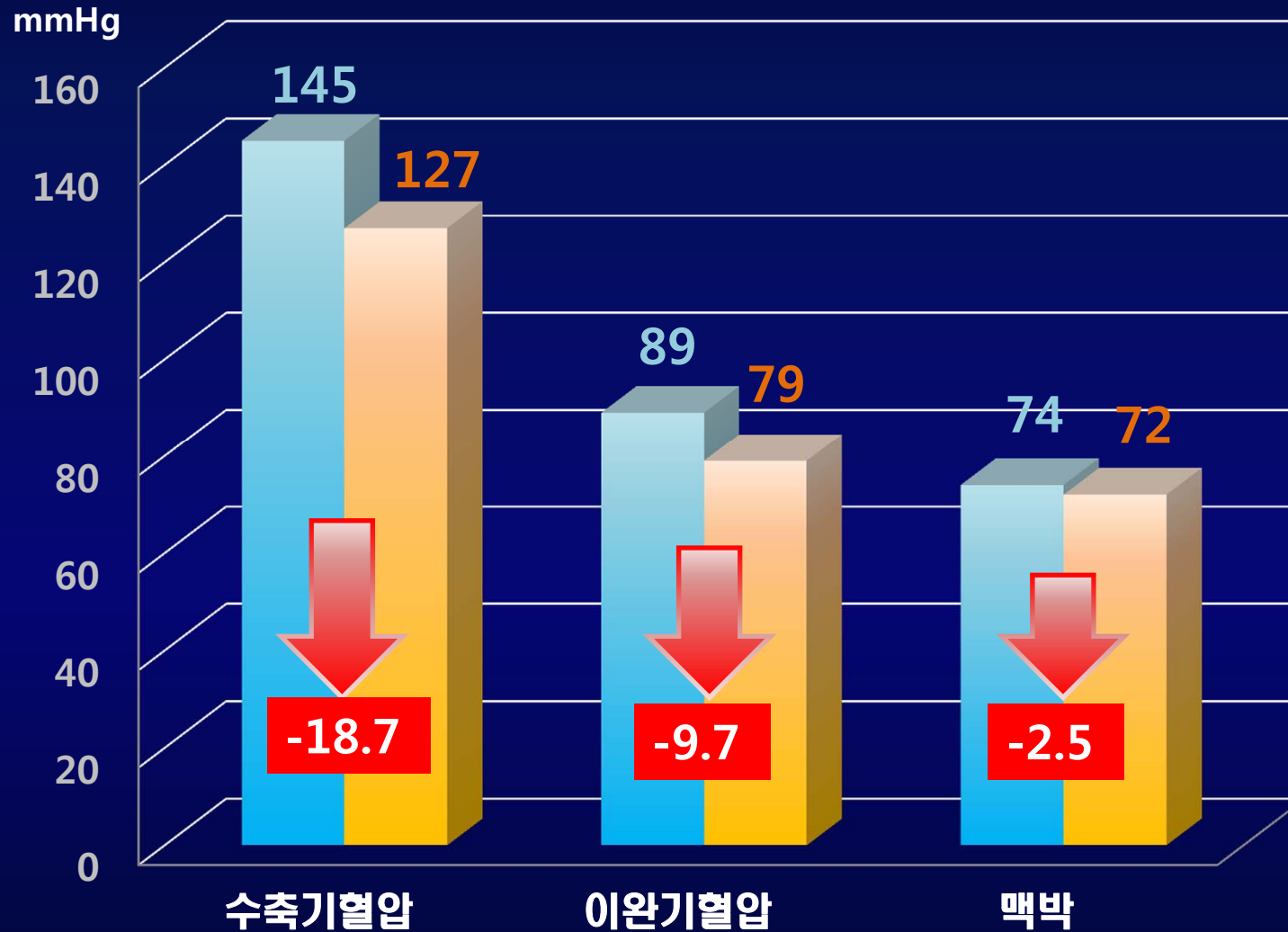
운 동





혈압과 맥박의 변화

N=14,151 (P =0.01)

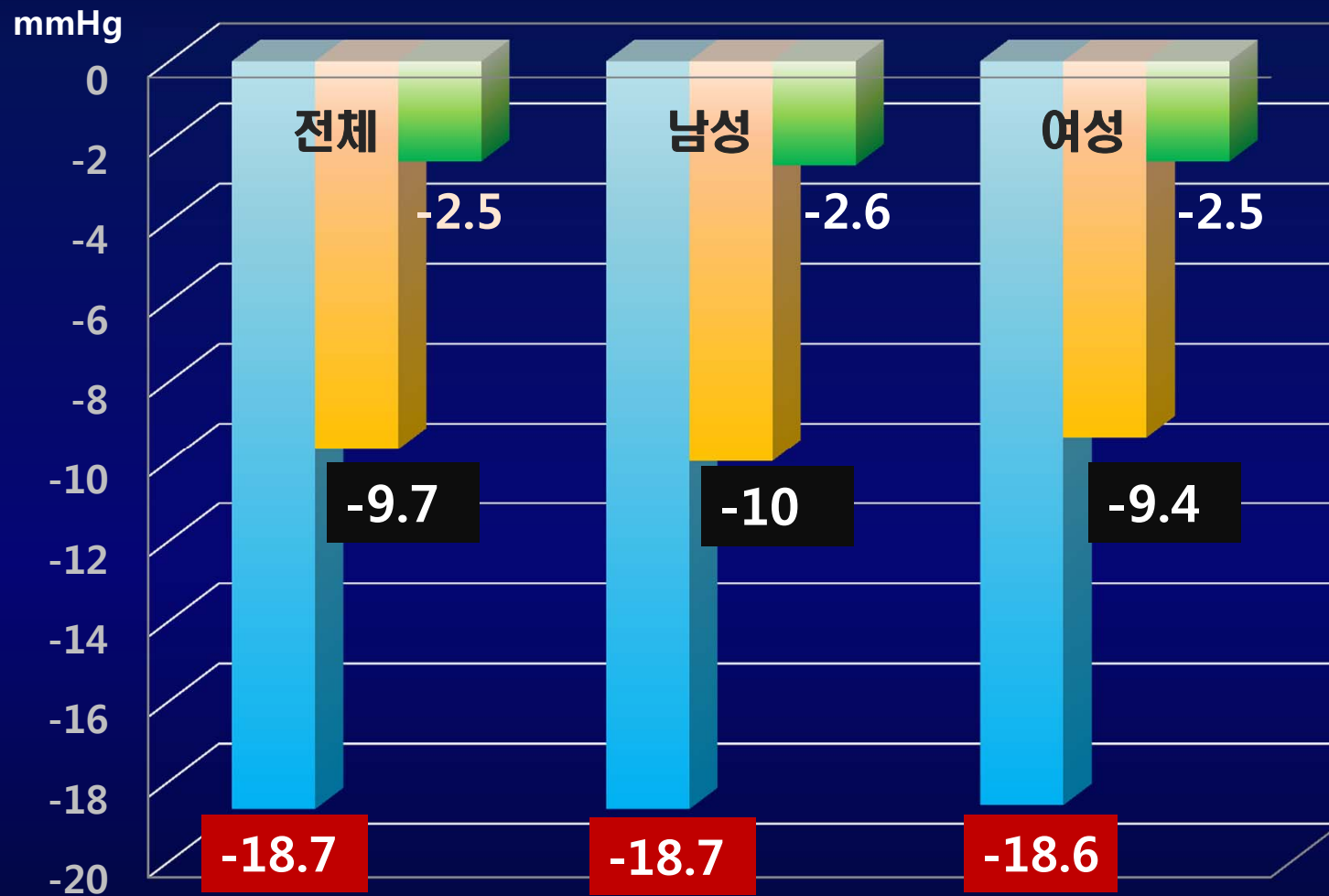




SAFE
KANARB

성별간 혈압과 맥박의 변화

N=14,151 (P =0.01)

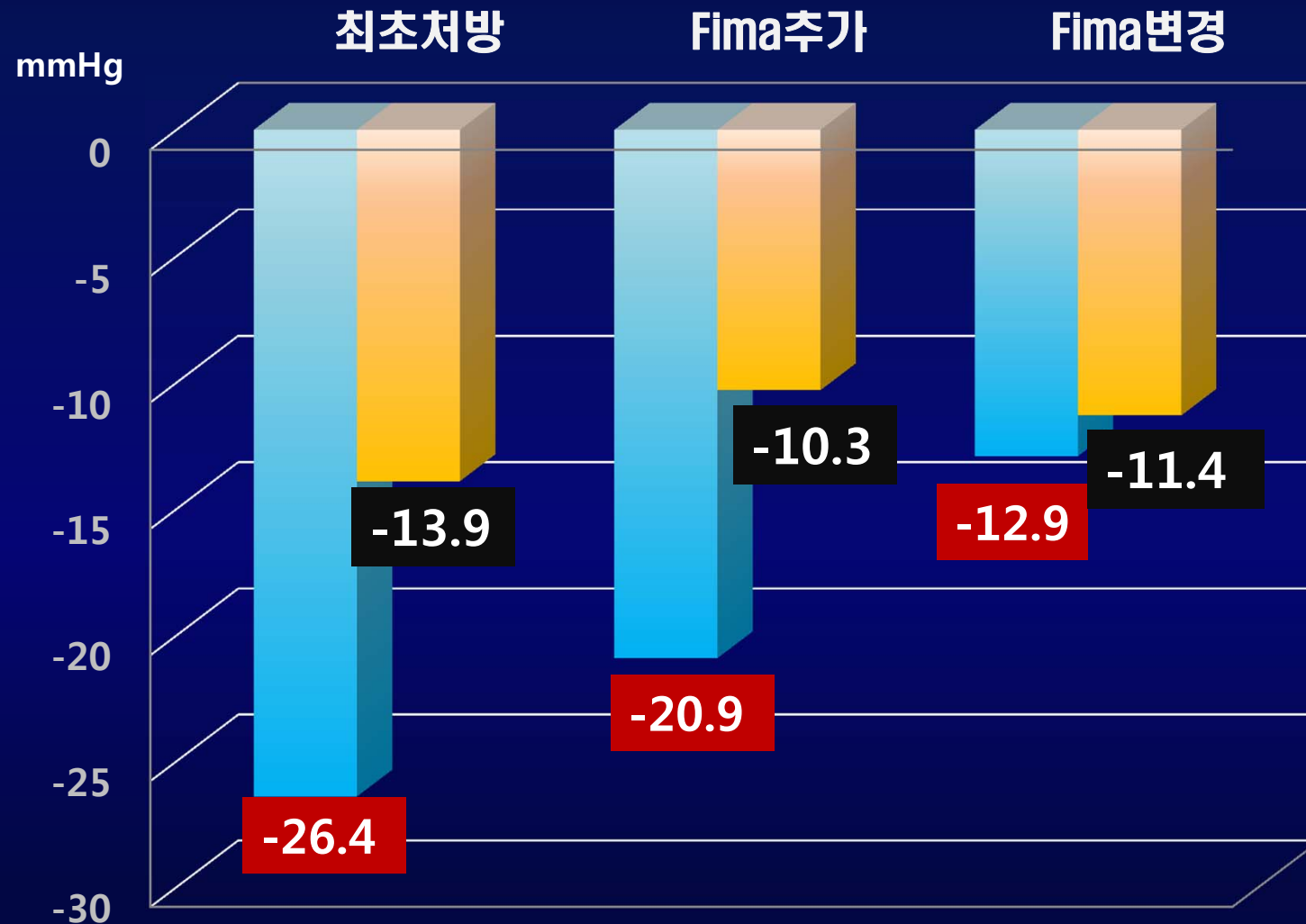




**SAFE
KANARB**

적응증간 혈압과 맥박의 변화

N=14,151 (P =0.01)

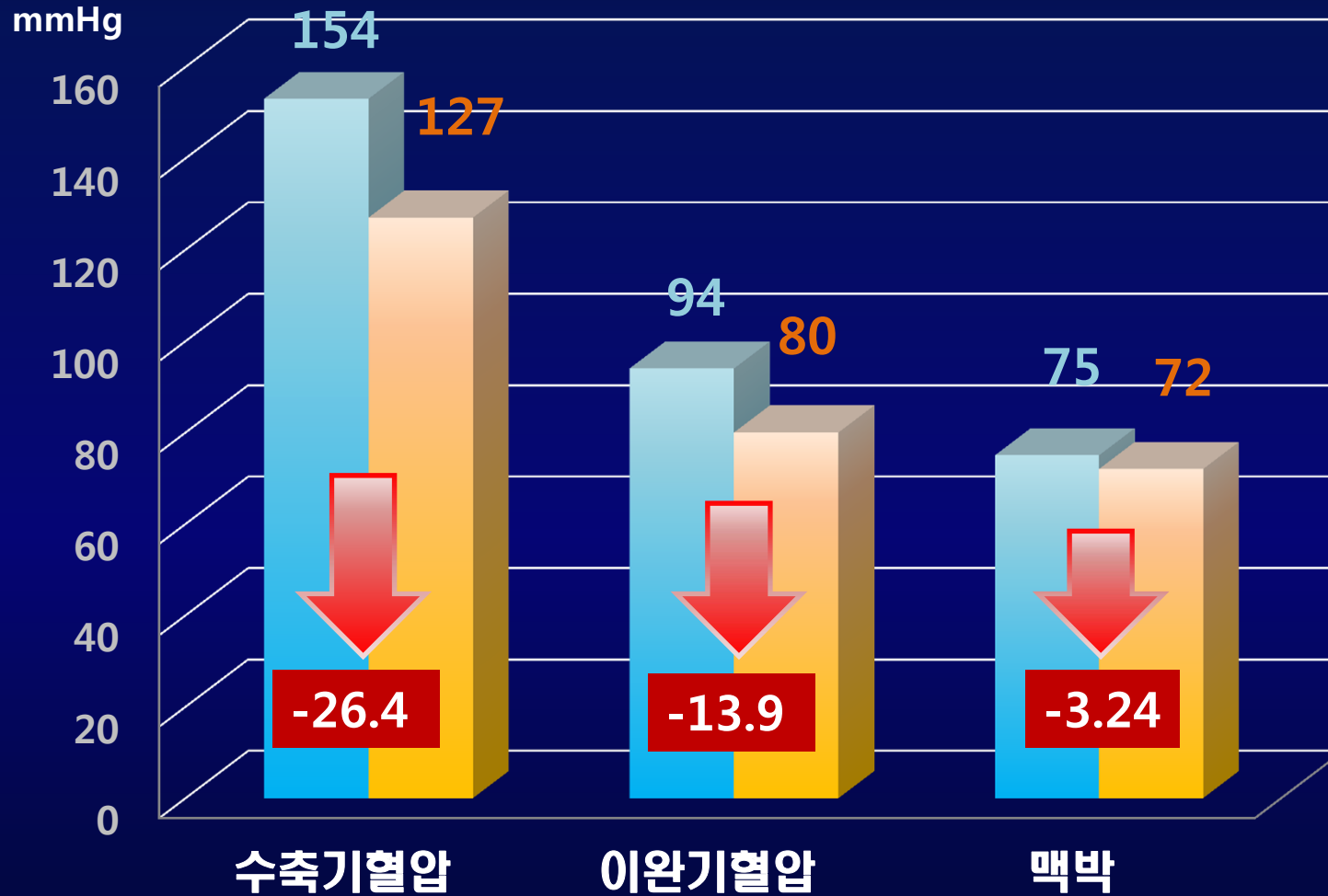




**SAFE
KANARB**

고혈압신환에서 혈압과 맥박의 변화

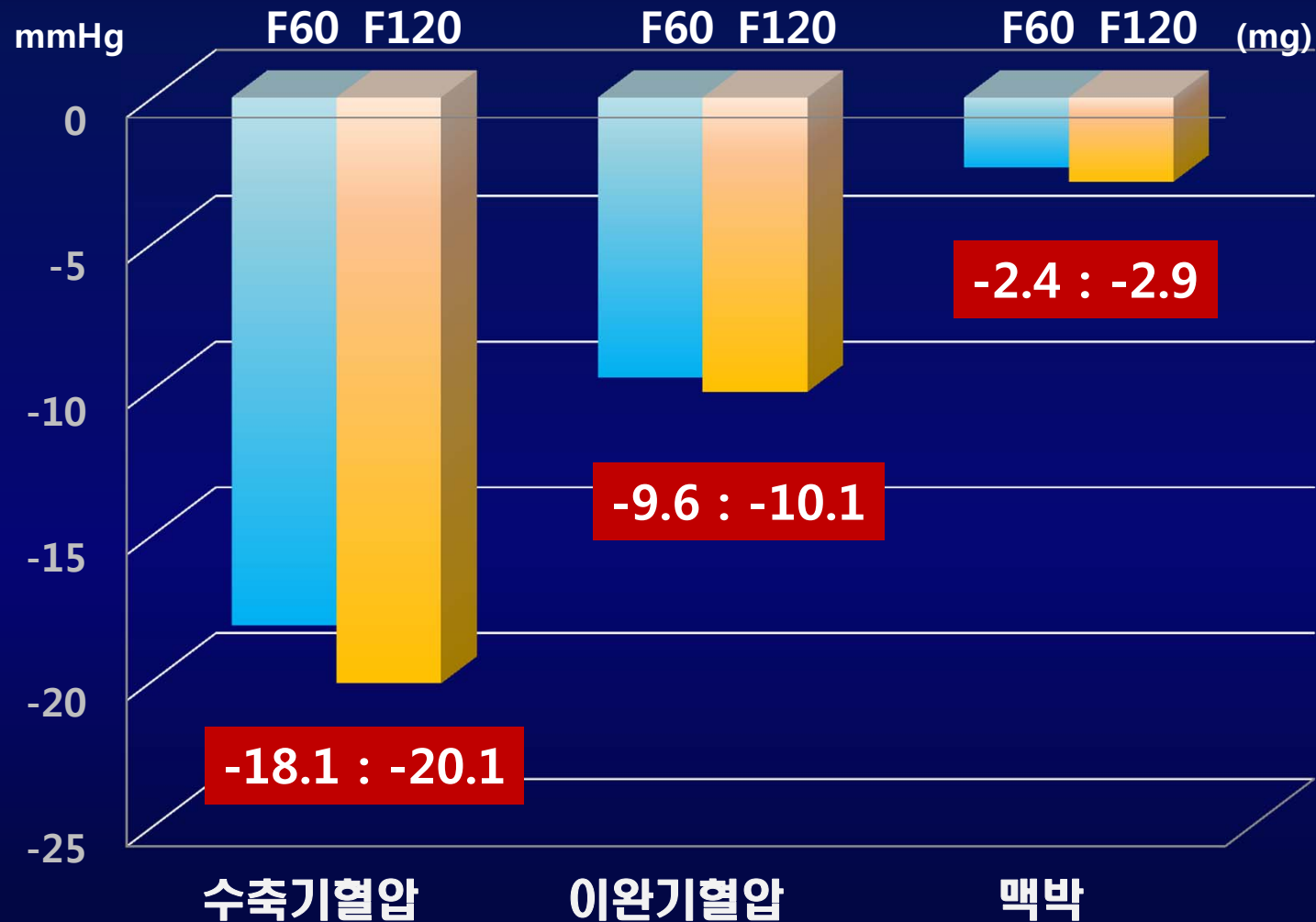
N=5,348 (P =0.01)





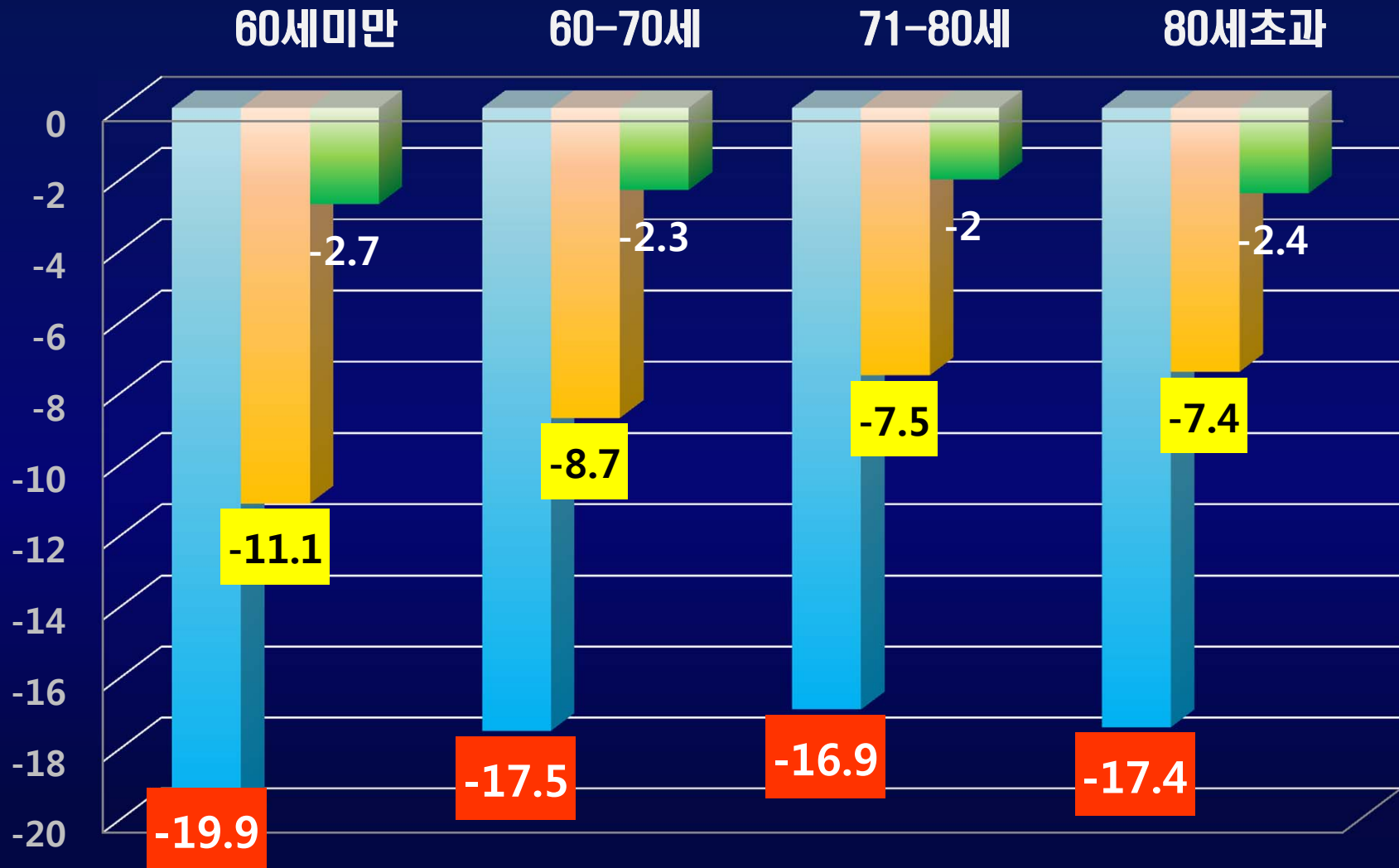
**SAFE
KANARB**

Fima 60 : 120mg 혈압과 맥박의 변화



나이에 따른 혈압과 맥박의 변화

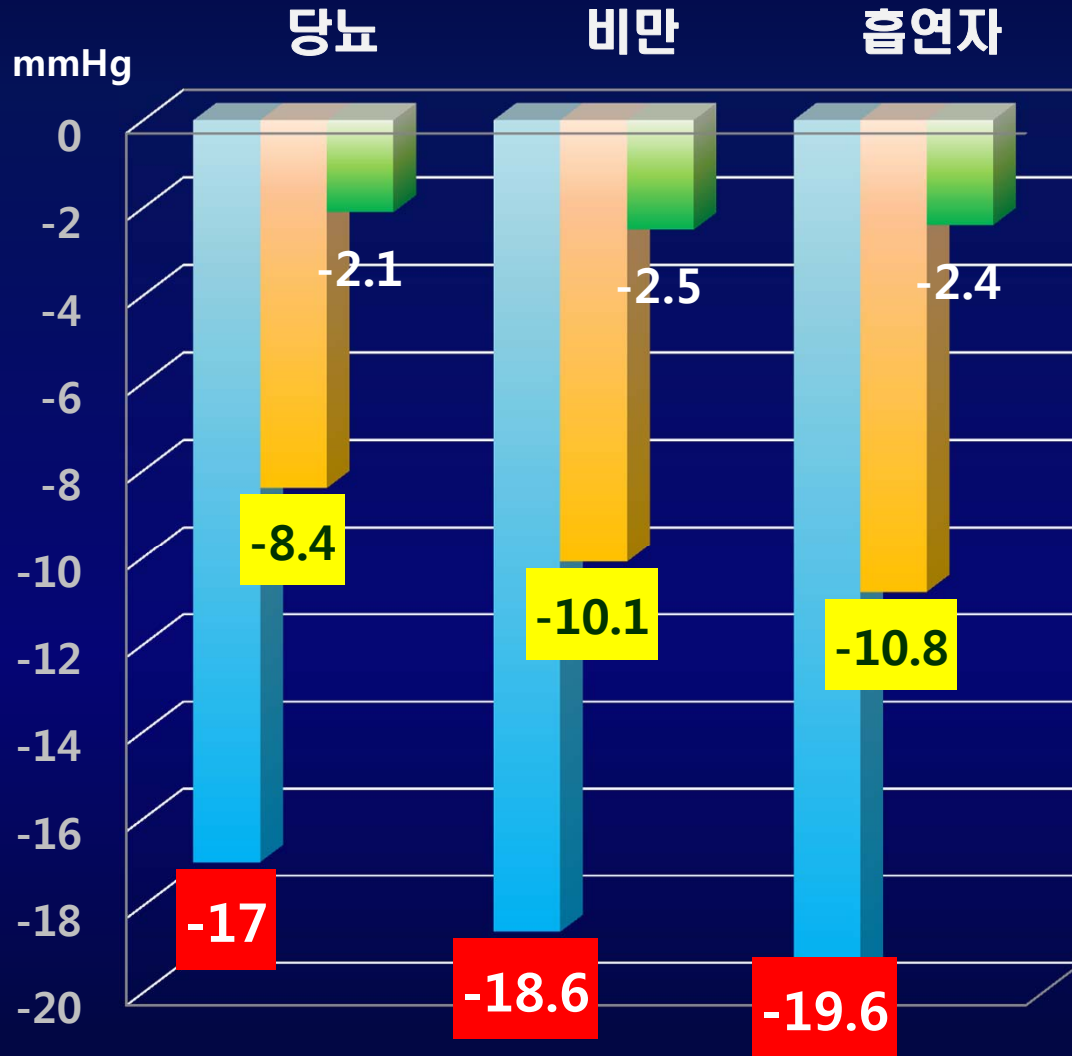
60세 미만 7,536명
60-70세 3,891명
71-80세 2,225명
80세 초과 499명





위험요소간 혈압과 맥박의 변화

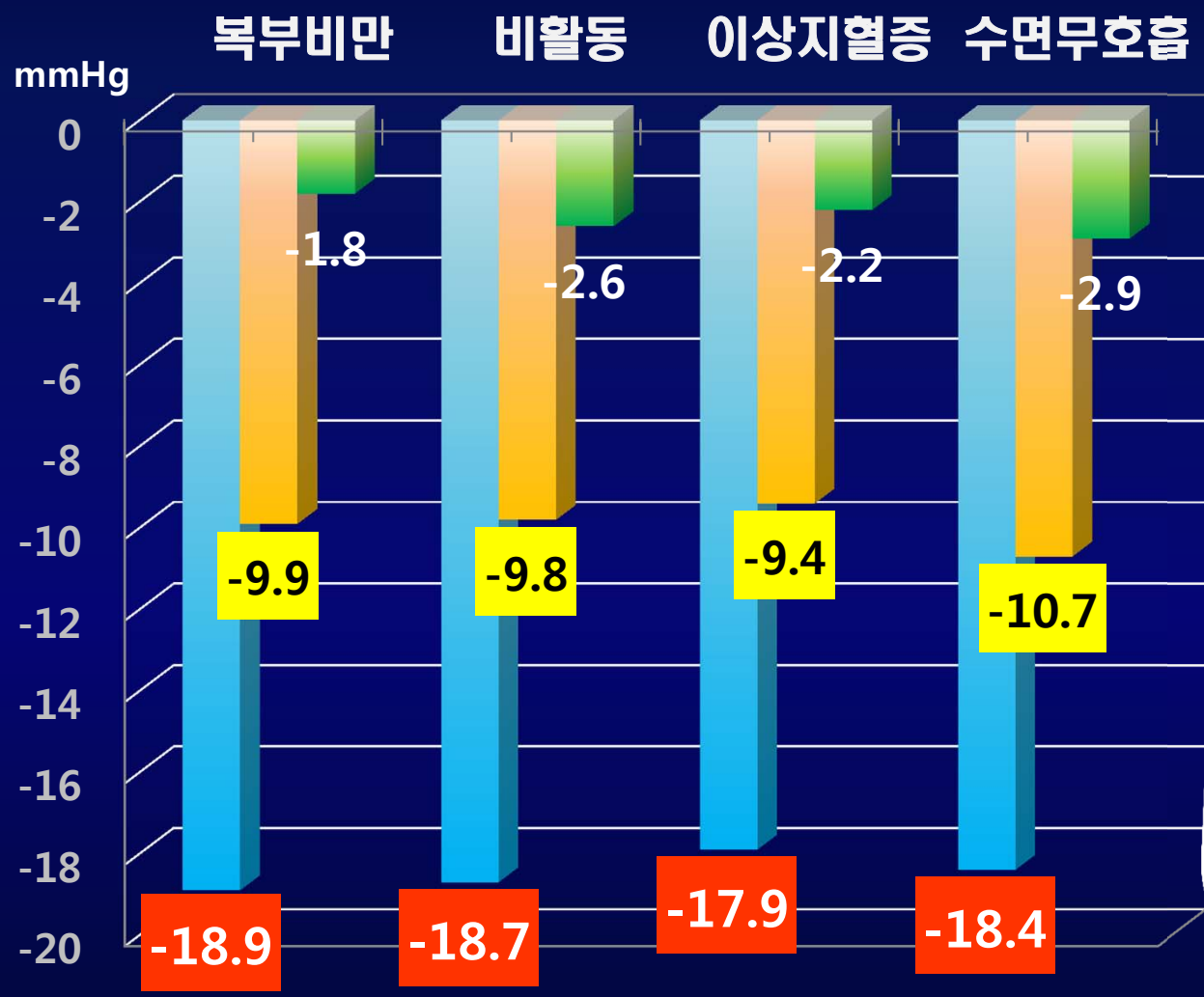
N=14,151



- 당뇨
FBS ≥ 126 mg/dl,
당뇨약 혹은 인슐린
- 비만 (체질량지수
BMI ≥ 25kg/m²)
- 흡연
(30일 이내 흡연자)

위험요소간 혈압과 맥박의 변화

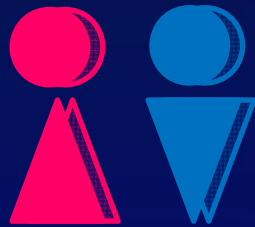
N=14,151



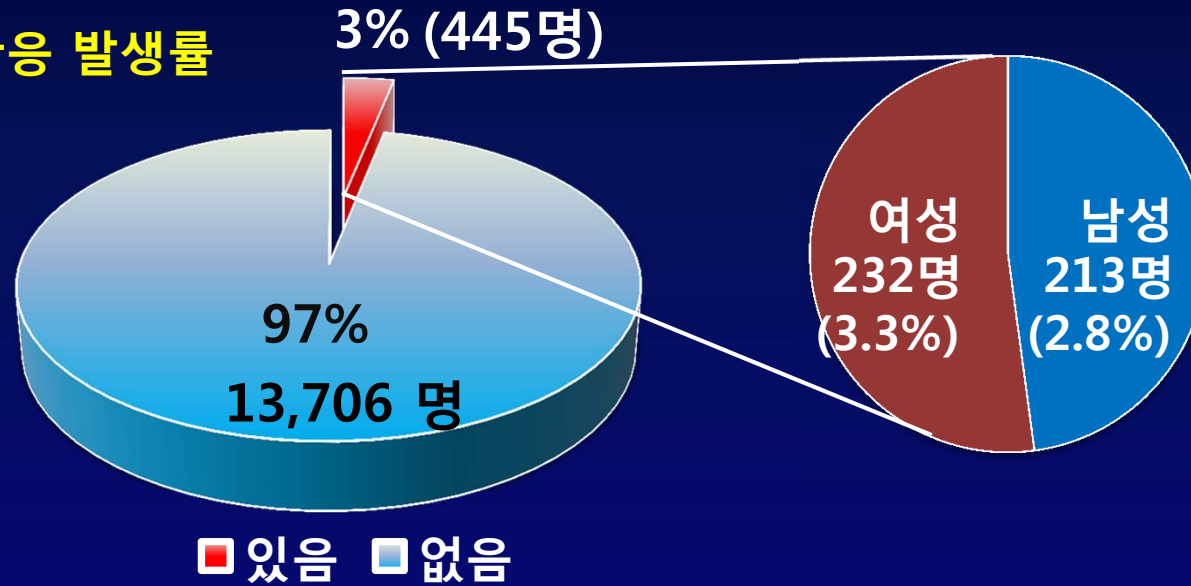
- 복부비만
 (허리둘레 남 > 90cm, 여 > 80cm)
- 비활동 (운동량 주 2 시간 미만)
- 이상지혈증
 LDL \geq 160 mg/dl,
 T-cho \geq 240 mg/dl
 HDL: 남 < 40 mg/dl
 여 < 50 mg/dl
 지질저하제 복용

SAFE-KANARB 이상반응 n=445(3.14%)

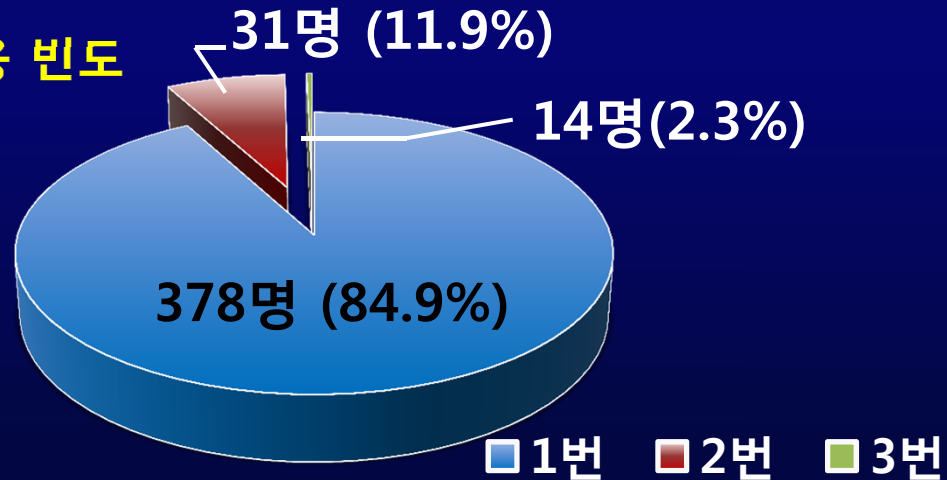
이상반응 발생률



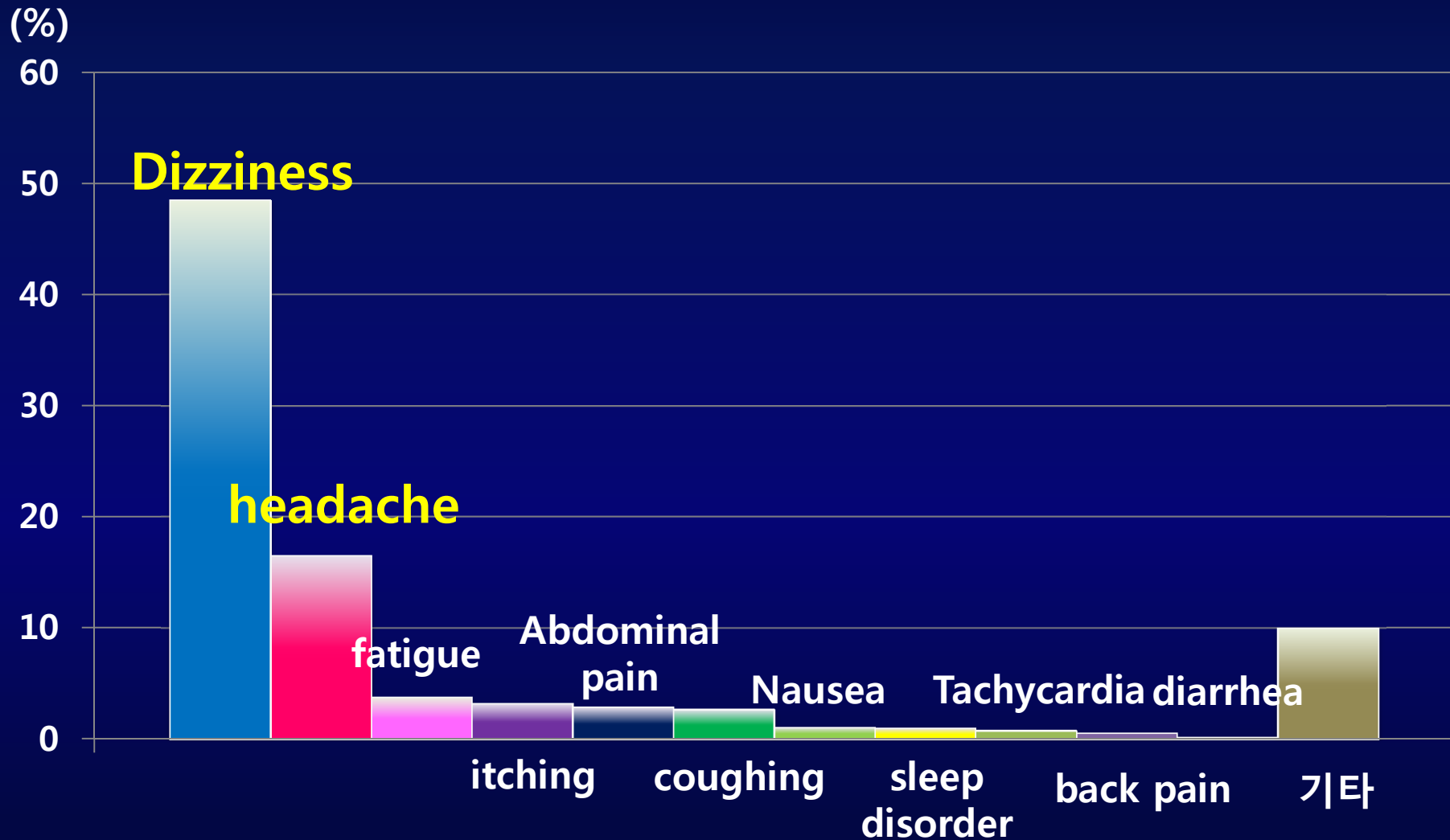
14,151 명



이상반응 빈도



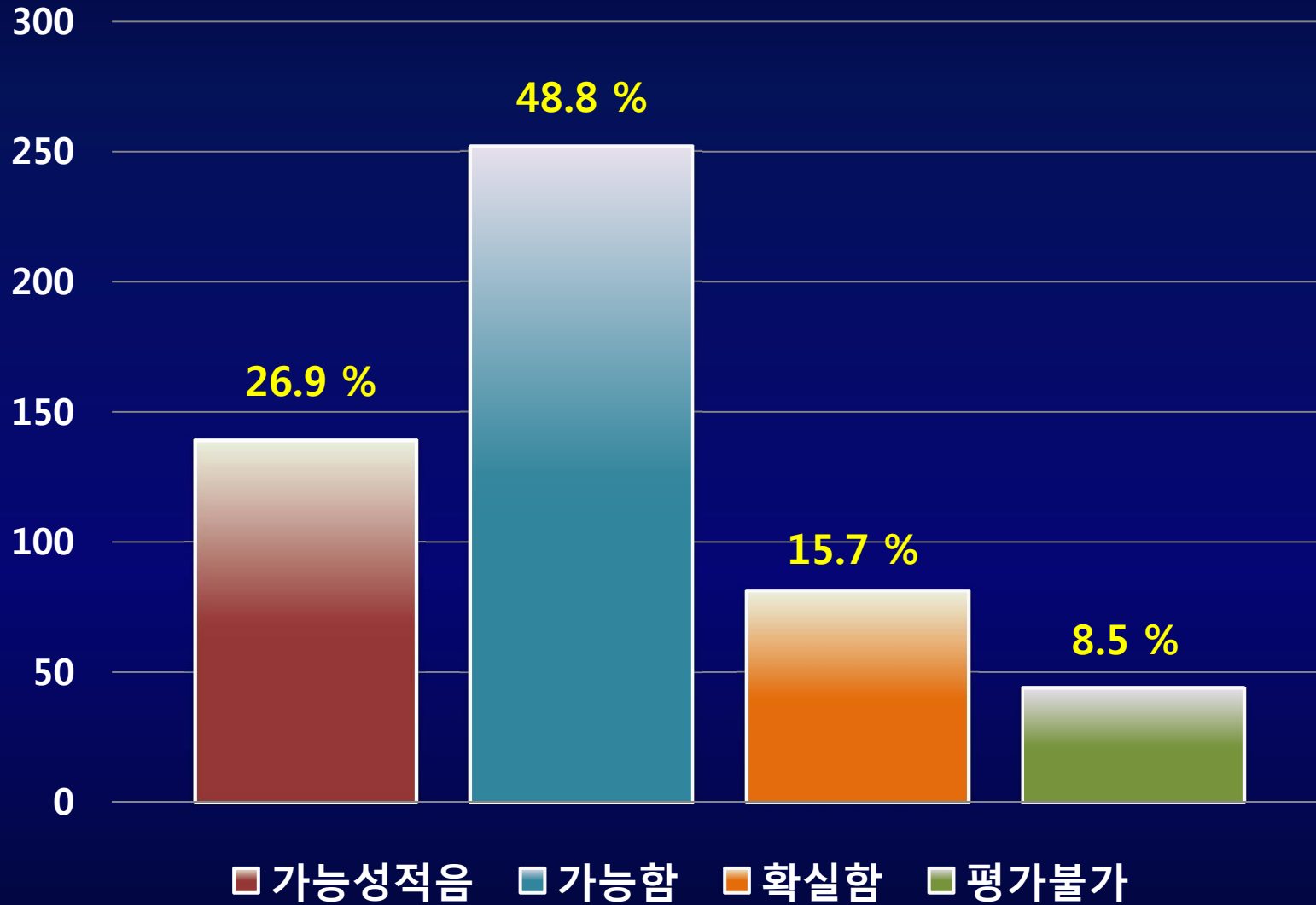
SAFE-KANARB 이상반응 n=445(3.14%)





**SAFE
KANARB**

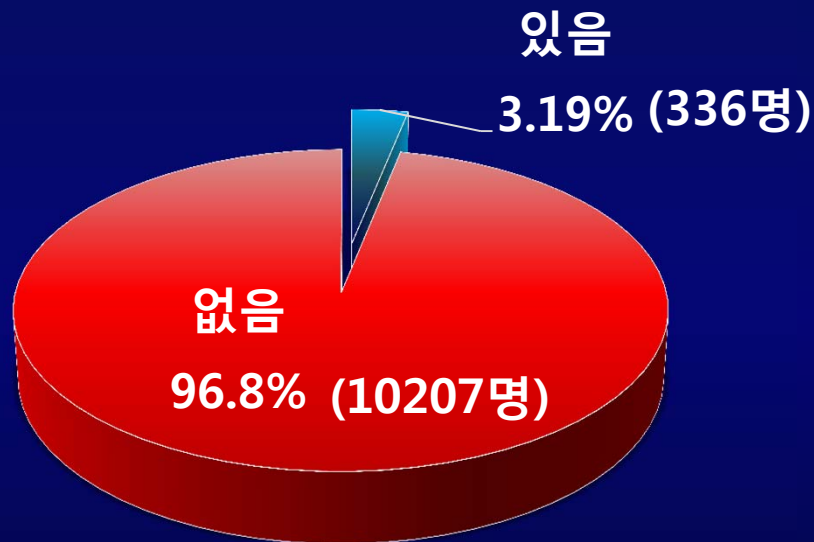
이상반응: Fimasartan 관련성



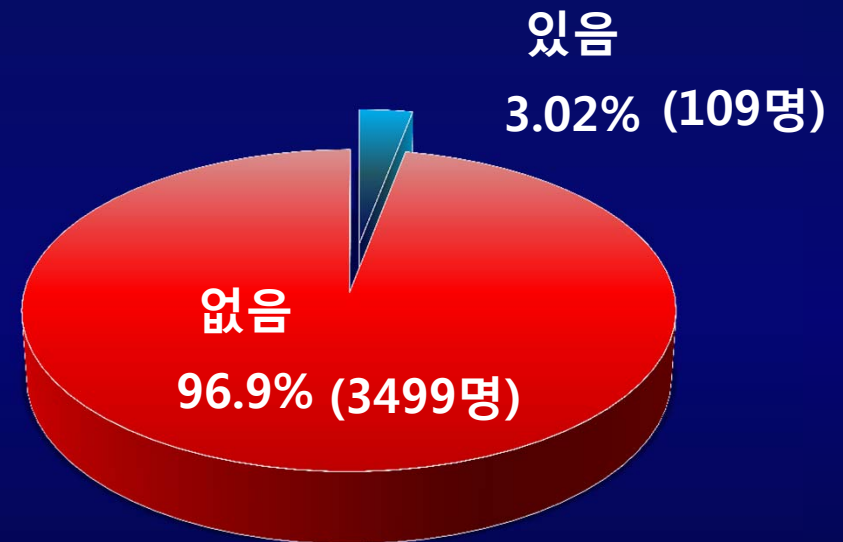
Dose dependency (60 : 120mg) 이상반응

N=14,151 (P =0.66)

60mg



120mg



Marked LAB 이상반응 정의

- **SGOT / SGPT (ASAT / ALAT)** : 3 x upper limit of normal
- **Total bilirubin** : 2 x upper limit of normal
- **Creatinine** : 1.5x baseline(여기에서는 2이상)
- **GGT** : 3 x upper limit of normal
- **Uric acid** >8.5mg/dL(F), >10.5(M)

Marked Abnormalities in serum Chemistries during Treatment

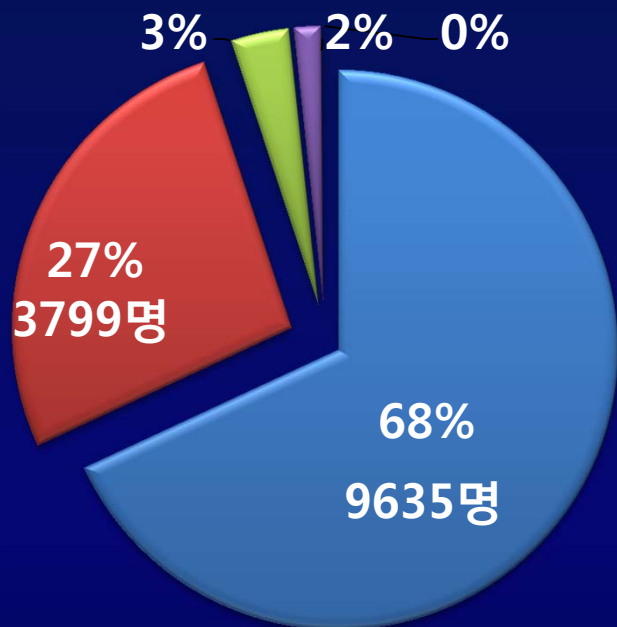
| | | | | | 60mg | | | 120mg | | |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------|-------|------|------|-------|-------|------|--|
| Laboratory | 정상수치 | F 60mg N=2,687 | F 120mg N=869 | 평균 | 최소 | 최대 | 평균 | 최소 | 최대 | |
| ALT >3 xULN | 40 U/L | 30 (1.1) | 21 (2.4) | 229.4 | 120 | 604 | 221.1 | 120 | 588 | |
| AST >3 xULN | 40 U/L | 26 (1.0) | 28 (3.2) | 188.5 | 122 | 524 | 250.3 | 124 | 828 | |
| Total bilirubin >2.0 xULN | 0.3-1.4 mg/dL | 1 (0.03) | 1(0.1) | 3.86 | 3.86 | 3.86 | 3.31 | 3.31 | 3.31 | |
| Creatinine >1.5 x baseline | 0.50-1.30 mg/dL | 12 (0.4) | 11 (1.3) | 3.22 | 2.08 | 8.17 | 2.51 | 2.02 | 3.78 | |
| GGT>3 xULN | 0 ~ 58IU/L (제일병원) | 79 (2.9) | 41 (4.7) | 346.2 | 174 | 1279 | 313.7 | 177 | 1728 | |
| Uric acid >8.5 (F) >10.5(M) | M 3.9-8.3 F 2.8-6.1 mg/dL | F (총 1405) 9 (0.6) | F (총 388) 6(1.5) | 9.32 | 8.6 | 12.8 | 10.1 | 8.5 | 13.3 | |
| | | M (총 1282) 11(0.9) | M (총 481) 3(0.6) | 11.5 | 10.5 | 13.5 | 11.1 | 10.6 | 11.9 | |



**SAFE
KANARB**

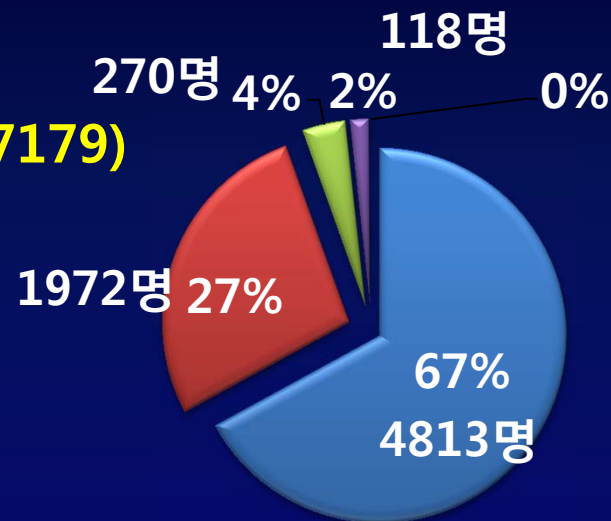
SAFE-KANARB Compliance

Total (n=14,151)

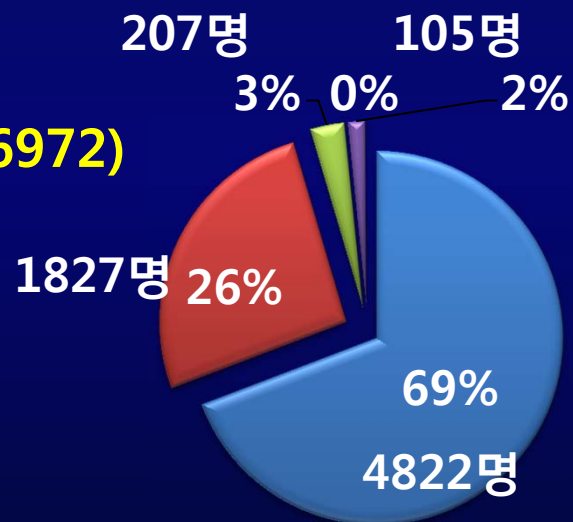


■ 100% ■ 90-99% ■ 80-89%
■ 1-79% ■ 무응답

남성 (n=7179)



여성 (n=6972)



* Compliance = 100x실제복용약/복용해야하는 약



BP changes according to compliance

| Compliance rate | Δ SBP | | | Δ DBP | | |
|--------------------|-------|-------|---------|-------|-------|---------|
| | β | SE(β) | p-value | β | SE(β) | p-value |
| Excellent (100%) | -10.8 | 0.77 | <0.001 | -5.33 | 0.52 | <0.001 |
| Very good (90~99%) | -10.9 | 0.79 | <0.001 | -5.29 | 0.53 | <0.001 |
| Good (80~89%) | -6.6 | 0.93 | <0.001 | -3.78 | 0.63 | <0.001 |
| Poor (<80%) | - | | | - | | |
| R ² | | 0.58 | | | 0.53 | |

*ANCOVA, Analysis of Covariance, based on poor



Responder and goal rate

| Compliance rate | 60mg | 120mg | All |
|-----------------------|------|-------|------|
| Responder rate | | | |
| Naïve | 86.1 | 81.2* | 85.0 |
| Add-on | 88.3 | 86.9 | 87.9 |
| Switch | 90.9 | 87.7 | 90.1 |
| Goal rate | | | |
| Naïve | 77.7 | 68.4* | 75.6 |
| Add-on | 77.9 | 65.3* | 74.5 |
| Switch | 81.7 | 74.4* | 79.7 |

*** , p<0.001, 60mg vs. 120mg by Chi-square test**

SAFE-KANARB 연구 제한점

- 1. 한국인 대상:** 일차의료를 담당한 의사들에 의하여 한국에서만 시행되어 이 연구결과를 다른 인종에게 일반화 해서 적용할 수 있는가 ?
- 2. 연구의 정확도:** 의사의 판단에 의해 환자를 inclusion한 open-label 관찰연구이기 때문에 연구 결과의 정확도? -> 이러한 많은 연구 대상자를 포함 시킬 수 있었으며 real world situation 을 좀 더 정확히 반영한 현실적인 연구.
- 3. 환자 약물 복용:** prescription data 를 가지고 분석을 하였는데 실제로 환자가 복용했는 지는 확인하지는 못하였다.

SAFE-KANARB 연구 결과

고혈압 치료 중이거나 고혈압 신환으로 수행된 본 임상연구는 RAAS시스템에 상이한 기전을 통해 작용하는 카나브 약물에서 약물 복용 전, 후의 혈압 변화와 부작용을 알아보기 위해 설계되었다.

전체 환자 에서 SBP 18.7 ± 18.3 mmHg 감소, DBP 는 9.7 ± 11.7 mmHg 감소 ,맥박 분당 2.5 ± 7.9 bpm 감소 ($p < 0.001$)

전체 14,151환자 중 445건(3.14%) AE 호소 중 약물과 관련 있는 환자 333건 (2.35%)호소. 그 중 가장 높은 빈도 순으로 dizziness (59.2%) ,headache(16.2%), fatigue (4.5%), itching (3.3%)이었다.

본 임상연구의 60/120mg 두 치료 모두 혈압강하효과가 우수하였으며, 약물 이상반응의 빈도가 매우 낮은 것을 볼 때 효과성과 안정성에서 우수함을 알 수 있다.





The Future

고혈압 환자에서 Fimasartan의 심혈관계질환 발생과 대사증후군에 대한 연구

KANARB-MetS



Metabolic syndrome

Hypertension
Abdominal obesity
Triglyceride
HDL-cholesterol
Fasting glycemia

What more?

Metabolic syndrome 제한점

1

인슐린저항성이 가장 중요한 병적요인 이지만 아직까지 각 진단기준 요소들의 공통적인 병인이라고 할 수 없다.

2

현재의 진단기준이 모호하거나 불완전하고 진단기준치에 대한 근거가 명확하지 않다.

3

대사증후군만의 특별한 치료방법이 없고, 진단기준 요소의 각각의 예방, 치료로만 대사증후군을 예방, 치료.

4

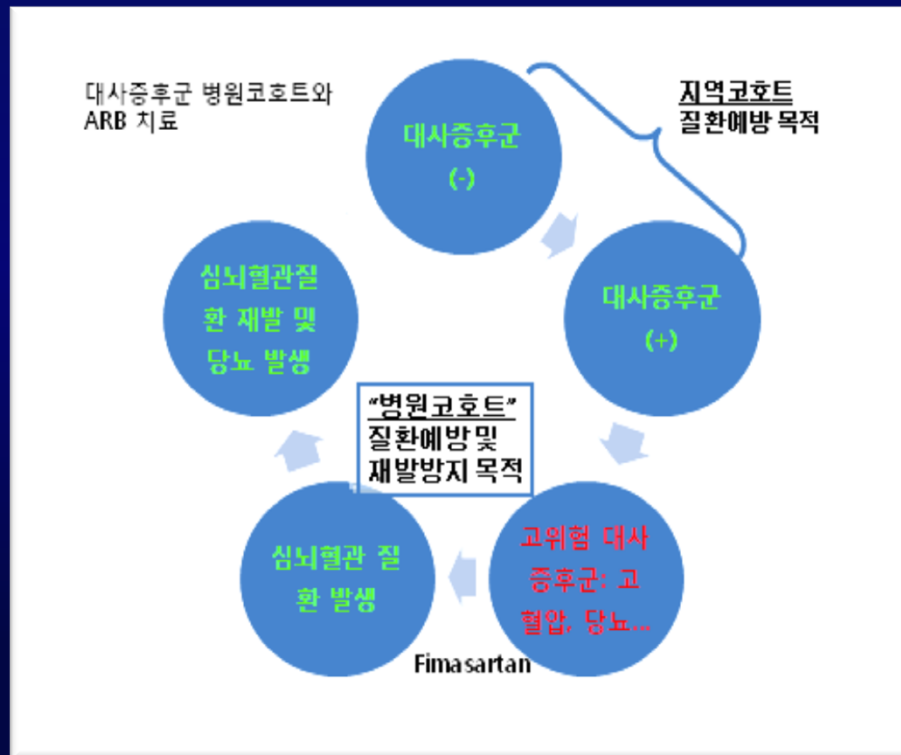
대사증후군의 예후가 각 질환 예후 보다 더 우위에 있는가?

5

따라서 대사증후군은 전문가의 합의에 의해 이루어진 인위적인 것인가?

KANARB – MetS STUDY

병원을 내원한 고혈압환자 중 안지오텐신수용체 차단제(ARB)가 필요한 환자에서 카나브 투여 전후의 대사증후군, 당뇨의 발생 및 심혈관계질환 발생의 미치는 영향을 파악하고자 하였다.



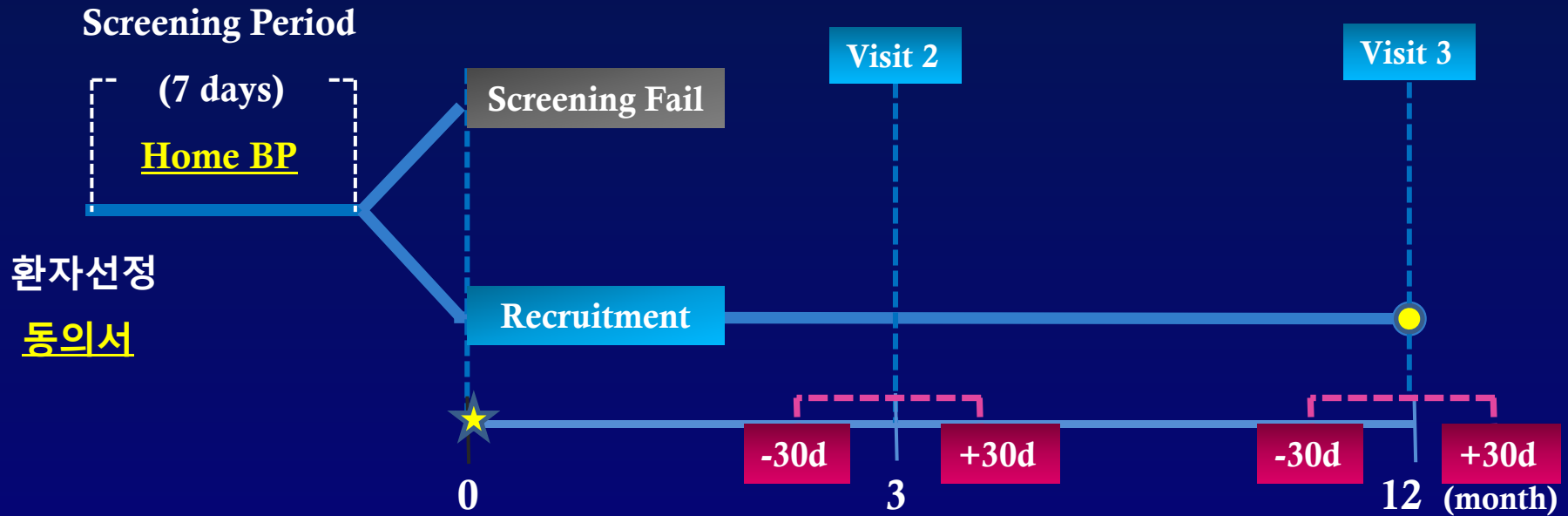
➤ 본 연구에서는 병원코호트를 이용하여 ARB의 대사증후군과 당뇨발생에 미치는 영향과 이의 발생이 추후 심혈관계질환과의 발생 관계를 보고자 한다.

KANARB – MetS STUDY

| | |
|--------------|---|
| 과제명 | 고혈압 환자에서 Fimasartan의 심혈관계질환 발생과 대사증후군에 대한 연구 |
| 연구의 배경 | 1) 카나브 국내 시판 이후 대규모 연구를 통한 약물의 부작용, 효능의 관찰 2) 고혈압환자에서 조기혈압 조절과 대사증후군 조절의 의미 파악 필요 |
| 연구의 기간 | 1차 : 2011년 9월 ~ 2013년 6월 30일 (1년 추적관찰) 2차 : ~ 2015년 8월 30일 (평균 3년 추적관찰) |
| 실시기관 및 시험책임자 | 임상시험 책임연구자: 관동의대 제일병원 박정배 교수 802기관 (클리닉 790개원의원+ 12기관 종합병원) |
| 대상 환자 | 만 20세 이상 고혈압 환자로 Fimasartan이 필요한 환자 연구에 동의한 자로 서면 동의서에 서명한 피험자 공복으로 방문한 환자 20,000명 |

❖ 이번 연구는 real situation 진료환경을 그대로 반영하는 전형적인 약물역학 연구임.

KANRARB-MetS Study 프로토콜



환자선정
동의서

- 혈압측정
- 혈액검사/ 심전도
- 카나브 처방
- eCRF기록
- 심혈관질환 합병증확인

- 혈액검사
- 가정혈압 / 혈압측정
- eCRF기록
- 심혈관질환 합병증확인
- 약물이상반응

- 혈액검사/심전도
- 가정혈압/혈압측정
- eCRF기록
- 심혈관질환 합병증확인
- 약물이상반응

KANARB – MetS STUDY [요약]

고혈압 환자



혈압 정도

초기 혈압 조절

당뇨 발생

대사증후군

대사증후군 조절

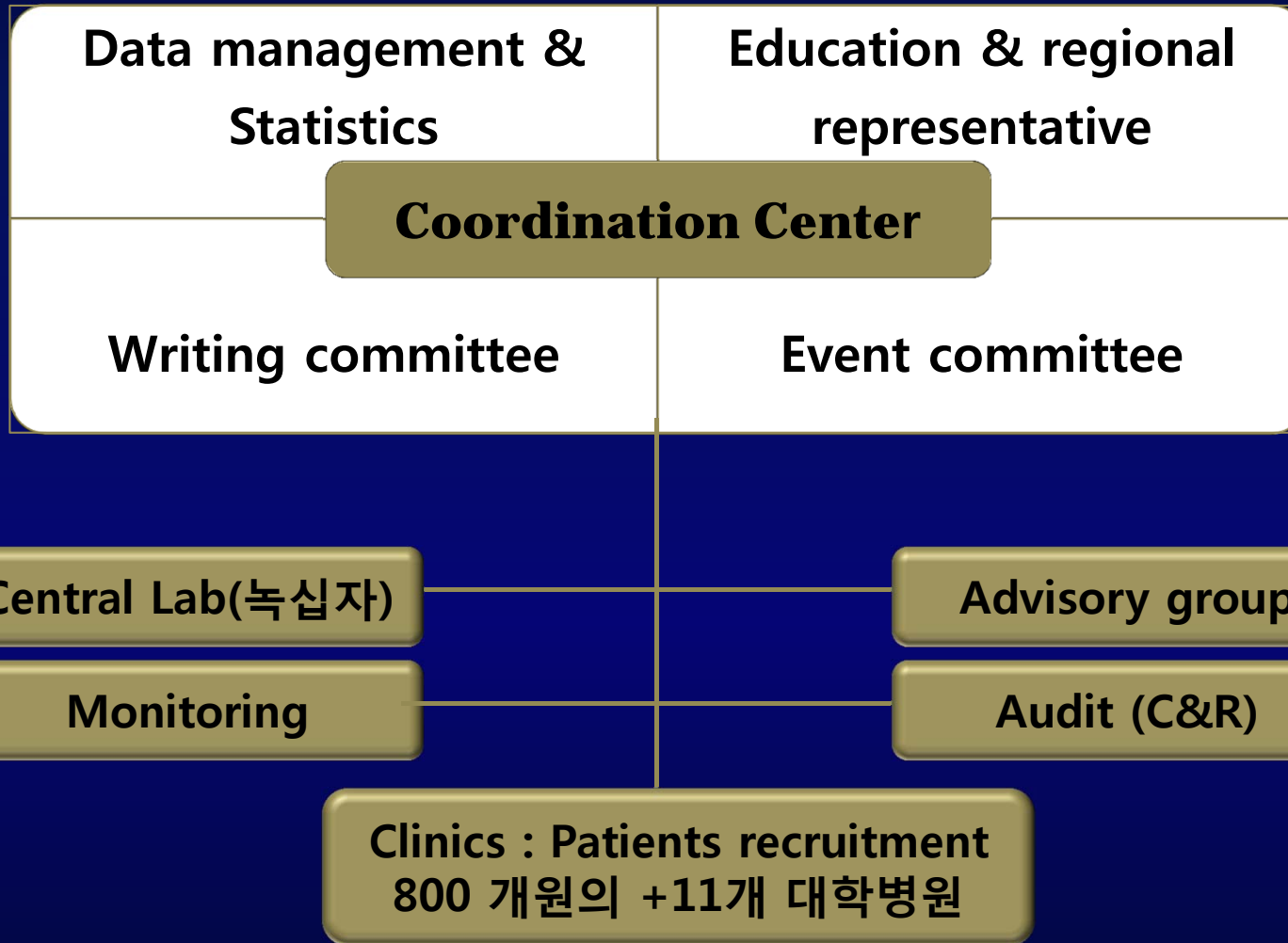
심혈관계질환발생

위험인자

- 비만
- 노인
- 위험인자
- 동반질환

Home BP ± clinic BP
Insulin resistance/DM
CV events
Fimasartan

KANARB – METS 조직운영도



KANARB – MetS 일정



K-MetS Homepage: www.kanarb-mets.com



[HOME](#) | [SIGN IN](#) | [CONTACT US](#)

[K-metS](#)

[진행사항](#)

[참고자료](#)

[연구기관](#)

[Published](#)

[게시판](#)



K-metS 연구기관 안내

전국에 분포된 K-metS 기관별
마이크로사이트를 통해
기관의 상세정보를
확인하실 수 있습니다.



Welcome to Kanarb-metS



안녕하세요, Kanarb-metS 연구소입니다.

Kanarb-metS연구는 관동의대제일병원 심장혈관임상센터에 의해 디자인되며 2011년 10월 의학연구심의회로부터 승인되었으며, 대규모, 다기관, 전향적, 약물학적, 관찰연구 관동의대제일병원 심장혈관임상센터 주도하에 진행되고 있습니다. 이번 연구는 우리나라 성인의 1/3을 차지하고...

[→ 제일병원심장혈관센터](#)

[→ K-MetS 전자증례기록서](#)

[→ 환자등록 현황](#)

KANARB-METS KEY WORD

Hypertension

Metabolic syndrome

BP: Clinic & Home BP

Cardiovascular events

Fimasartan



Q & A