

## Losartan(Cozaar®)의 강압효과에 관한 임상적 연구

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 의과학연구소  
박 성 훈 · 박 영 미

= Abstract =

### A Clinical Evaluation on the Antihypertensive Effect of Losartan(Cozaar®)

Seong-Hoon Park · Young-Mi Park

*Department of Internal Medicine, Medical Research Center, College of Medicine,  
Ewha Womans University*

**Background** : Although angiotensin converting enzyme inhibitors have provided plausible effect for the management of hypertension and congestive heart failure, it does have drawbacks such as dry cough in as much as 15 to 30% of patients and incomplete blocking of angiotensin II production. Losartan(Cozaar®) is the first angiotensin II receptor antagonist that has become clinically available as an antihypertensive agent. Because the agent effectively blocks the final common pathway of renin-angiotensin system, it is recognized as an ideal drug for the treatment of hypertension.

**Method** : We tested the antihypertensive effect and clinical safety of Losartan(Cozaar®) 50mg/day in 22 patients(male : 12, female : 10, age :  $51 \pm 11$ , range : 33 - 70) with stage I and II hypertension from July 1998 to October 1999. The patients were enrolled in the study after two weeks of washout period if the patient was using other antihypertensive drugs. Blood pressure and side effects were monitored at zero, second, sixth, and twelfth week. Baseline chemistry was done before drug administration and follow-up chemistry was done at twelfth week.

**Results** : Losartan(Cozaar®) showed good patient compliance and good antihypertensive effect without significant changes of laboratory results or clinical complications. At twelfth week, mean systolic blood pressure dropped 19mmHg, and mean diastolic blood pressure dropped 11mmHg. The heart rate showed no significant change during the study period. Blood pressure was controlled below 140/90mmHg in 12(54.5%) patients with Losartan 50mg/day. Five patients complained of minor side effects(dizziness, facial numbness, epigastric discomfort, etc) but no patients discontinued medication due to side effects.

**Conclusion** : Losartan(Cozaar®) is a safe and effective antihypertensive agent for the treatment of stage I and II hypertensive patients as a single once-a-day treatment.

**KEY WORDS** : Losartan · Hypertension.

## 서 론

기존의 angiotensin converting enzyme(ACE) 차단제들은 angiotensin II의 형성을 차단함으로써 renin-angiotensin system(RAS)를 효과적으로 차단한다. 그러나 고혈압 및 심부전증치료제로서 ACE차단제는 몇가지 문제점을 가지고 있다는 것이 알려져 있다. 첫째로 ACE차단제는 angiotensin converting enzyme만을 선택적으로 차단하는 것이 아니고 kininase 등 다른 펩타이드의 전환효소들도 비특이적으로 차단하며 특히 bradykinin의 대사장애를 초래함으로써 잘 알려진 마른기침이나 혈관부종과 같은 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 둘째로 ACE차단제에 의해 차단되지 않는 대사경로를 이용하여 다른 조직에서 angiotensin II의 합성이 이루어질 수 있기 때문에 angiotensin II의 합성이 전적으로 ACE의 작용에 의한 것은 아니다. 예를 들어 chymase는 non-ACE 경로를 이용하여 매우 특이적으로 angiotensin I을 angiotensin II로 전환시킬 수 있다<sup>2)</sup>. 이러한 사실들을 종합하여 보면 angiotensin II 수용체를 직접 차단하는 것이 가장 효과적으로 RAS를 차단하는 방법이라고 할 수 있다. 현재 까지 알려진 angiotensin II(AII)수용체는 AT<sub>1</sub> 과 AT<sub>2</sub> 가 있는데, 로자탄은 AT<sub>1</sub>을 선택적으로 차단하는 것으로 알려져 있다<sup>3,4)</sup>. 본 연구의 목적은 제 1 및 2기 고혈압환자에서 angiotensin II수용체 차단제인 로자탄 50mg을 1일 1회 12주간 투여한 후 혈압강하효과 및 약물의 안전성을 관찰함에 있다.

## 연구대상 및 방법

본 연구는 제 1기 및 2기의 본태성고혈압 환자 22명(남자 12명, 여자 10명)을 대상으로 로자탄 50mg을 1일 1회 복용하도록하고 약물의 혈압강하효과 및 안전성을 평가하고자 하였다. 대상환자들은 모두 20세 이상의 남녀로서 JNC(Joint National Committee) 6차 보고서의 정의상 제 1기 및 2기(좌위 확장기혈압이 90mmHg이상 110mmHg미만)에 해당하는 고혈압환자를 대상으로 하였으며, 심한 뇌혈관계, 심혈관계 질환이 있거나 신기능 장애가 있는 환자 또는 이차성고혈

압이나 악성고혈압환자는 제외하였다. 지난 6개월이내에 심근경색을 경험한 환자나 혈중 potassium치가 3.5mmol/L 미만이거나 5.5mmol/L 이상인 경우 및 다른 실험실검사치가 임상적으로 의미있게 비정상인 환자도 제외하였다.

모든 환자는 투약개시전 1주 내지 2주의 관찰기간 또는 2주간의 기존사용 약물의 투여중지기간(washout period)을 거친 후 일반혈액검사, 소변검사, 일반화학검사(GOT, GPT, uric acid, electrolyte, fasting blood sugar)를 시행하였으며, 12주간의 투약이 끝난 뒤에 같은 항목의 검사들을 반복하여 비교하였다. 환자들은 투약개시 후 2주, 6주 및 12주에 내과외래를 방문하여 혈압, 맥박수를 기록하였고 동시에 발생한 부작용들을 점검하도록 하였다. 투약개시일과 투약종료일에는 선자세에서 혈압도 측정하였다. 혈압의 측정은 적어도 5분이상 앉은 자세에서 휴식을 취한 후 1분 간격으로 최소 2회 측정하여 두 측정치의 평균을 취하였다. 환자로 부터 투약중지 요청이 있는 경우 또는 연구자의 판단에 의해 시험기간 중 과도한 혈압강하, 부작용 또는 합병증이 발현하거나 악화된 경우 투약을 중지하였으며, 혈압이 잘 조절되지 않는 경우, 즉 좌위 수축기혈압이 180mmHg을 초과하거나 좌위 확장기혈압이 110mmHg을 초과하는 경우 해당 환자는 임상시험에서 제외하였다.

## 통계처리

투약 전의 평균좌위 수축기 및 이완기혈압과 2주, 6주, 및 12주간의 투약후 평균좌위 수축기 및 이완기혈압의 변화와 투약 전후의 임상검사치의 변화를 paired-t test를 이용하여 분석하였다. p값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 판정하였다. 모든 통계분석은 SPSS version 9.0프로그램을 이용하였다.

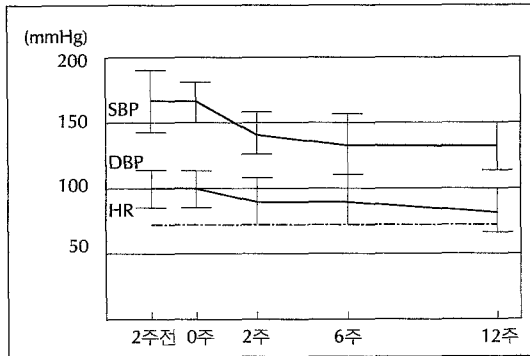
## 결 과

### 1. 대상환자

대상환자는 모두 22명이었으며, 남자가 12명, 여자가 10명이었다. 대상환자들의 연령은 33세부터 70세까지 분포하였으며, 평균연령은 51±11세이었다.

**Table 1.** 로자탄 투약중 시간경과에 따른 혈압과 맥박수의 변화

	2주전	0주	2주	6주	12주
평균수축기혈압(mm Hg)	162±16	160±13	147±12	144±16	141±11
평균이완기혈압(mm Hg)	99±7	99±7	93±8	91±8	88±7
평균맥박수(bpm)	77±13	77±9	77±9	79±10	78±9



**Fig. 1.** 로자탄 투여 전후 시간경과에 따른 혈압과 맥박수의 변화.

(SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, HR : heart rate)

## 2. 혈압강화효과

혈압은 투약후 2주부터 떨어지기 시작하여, 6주에 최대강하를 보였다. 12주에 측정된 혈압은 6주에 측정된 혈압과 비교하였을 때 평균 3mmHg하강하였으나, 통계적으로 유의하지 않았다. 투약후 12주에 측정된 평균 혈압은 투약전과 비교하여 수축기혈압이 19mmHg, 이완기혈압이 11mmHg 하강하였다. 맥박수는 로자탄 투여기간 중 의미있는 변화를 보이지 않았다(Table 1, Fig. 1). 로자탄 50mg/day 단독투여로서 혈압이 140/90mmHg미만으로 조절된 경우는 12명(54.5%)이었으며, 1명의 환자는 6주에 측정된 혈압이 180/115mmHg로 높아 atenolol 25mg과 hydrochlorothiazide 12.5mg을 추가하여 140/90mmHg미만으로 조절이 가능하였다.

## 3. 약물의 안전성

투약기간중 환자들이 호소한 부작용으로는 어지러움 증 1례(4.5%), 상복부불편감 및 속쓰림 1례, 소화장애 1례, 좌측안면부 감각이상 1례 및 성욕감퇴 1례 등, 총 5례(22.7%)의 경미한 부작용이 있었으나 투약을 중지한 경우는 없었으며 약물과 관련하여 사망한 예도 없었다. 임상검사치는 투약전후를 비교하였을 때 백혈구수가 유의한 감소를 보인 것(투여전 :  $7.2 \pm 1.9(10^3)$ , 투

**Table 2.** 로자탄 투약전후 검사치의 변화

검사항목	투약전	투약후	p
Hemoglobin(g/dl)	14.2±1.4	14.1±1.4	.385
Hematocrit(%)	41.6±3.9	41.1±3.9	.408
WBC( $10^3/l$ )	7.2±1.9	6.4±1.3	.036
Platelet( $10^3/l$ )	240.6±52.1	250±62.3	.351
GOT(IU/mL)	24.3±5.6	24.3±6.4	1
GPT(IU/mL)	27.4±13.5	25.8±11.5	.435
Uric acid(mg/dl)	5.3±1.5	5.1±1.5	.196
Na(mEq/L)	143.4±3	142.6±2.3	.200
K(mEq/L)	4.4±0.4	4.5±0.4	.277
Cl(mEq/L)	107.5±2.3	107.5±2.8	.928

여후  $6.4 \pm 1.3(10^3)$ ,  $p=0.036$ ) 외에 특기할 만한 변화를 보이지 않았다. 소변검사에서도 투약후 의미있는 변화를 보인 경우는 없었다(Table 2).

## 고 안

본 임상연구의 목적은 angiotensin II 수용체 차단제인 로자탄의 혈압강화 효과와 안전성을 검증하기 위한 것이다. 로자탄은 peptide구조를 가지지 않으면서 AT<sub>1</sub> 수용체를 선택적으로 차단하는 약물이다. 알려진 바에 의하면 AT<sub>1</sub> 수용체에서 angiotensin II의 작용은 혈관수축, sodium과 체액저류, 교감신경계 활성의 향진, 세포의 성장촉진 등의 고혈압증에 기여하는 생리학적 영향을 나타낸다<sup>6)</sup>. AT<sub>2</sub> 수용체에서의 작용에 대해서는 정확히 알려진 바 없다. Mallion 등<sup>7)</sup>의 1800명을 대상으로 한 임상실험에서 로자탄은 부작용 발생빈도가 매우 낮았고 부작용으로 인한 약물 중단 빈도가 2.3%로 위약을 투여한 경우보다 낮아 임상시험에서는 매우 안전한 약제로 인정받고 있다. 본 연구결과 로자탄의 강압효과는 2주후부터 유의하게 나타나기 시작하여 6주에는 최대치에 달하는 것으로 나타났다. 맥박수는 치료경과 중 유의한 변화를 보이지 않았다. 대상환자에서 특기할 만한 부작용을 보이지 않았으며 혈압강하가 단독투여만으로 불충분한 경우를 제외하고 부작

용으로 인한 임상시험 중단에는 없었다. 본 임상연구 결과 로자탄 50mg/day로서 평균 수축기혈압이 19mmHg, 평균 이완기혈압이 11mmHg하강하였으며, 12명(54.5%)에서 혈압이 140/90mmHg미만으로 조절되었다. 혈압 강하효과는 6주에 최대치를 보였으며 그 이후에는 평균 3mmHg 정도 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 이것은 로자탄 투여 후 3~6주에 최대효과를 보인다는 기존의 연구결과와 일치하였다<sup>7)</sup>. 박 등<sup>8)</sup>은 로자탄과 포시노프릴의 비교연구에서 로자탄 50mg/day로서 이완기혈압이 평균 7.4mmHg, 포시노프릴 10mmHg/day로서 이완기혈압이 평균 6.7mmHg 하강한다고 보고하였다. 또한 본연구에서는 백혈구수가 의미있는 감소를 보인 것 이외에 실험실검사치들이 유의한 변화를 보이지 않았다. 혈중 포타시움농도는 로자탄 투여후 경미한 상승(투여전 : 4.4±0.4mEq/l, 투여후 : 4.5±0.4mEq/l)을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 이것은 로자탄이 RAS를 억제하기 때문에 발생하는 예상 가능한 현상이며, 신기능이 정상인 환자에서 로자탄은 혈중 포타시움농도의 유의한 상승을 유발하지 않는 것으로 생각된다. 박 등<sup>8)</sup>의 연구결과를 보면 로자탄군과 포시노프릴군 모두 혈중요소산치가 감소하나 통계적 유의성은 없었다고 하였다. 기존의 연구에서 로자탄을 투여하면 요중 요산배출이 증가하여 혈중요산의 감소를 일으킬 수 있다고 한다<sup>9)10)</sup>. 본 연구대상 환자들이 호소한 투약 중의 부작용들은 경미한 것들로서 5명에서 어지러움, 상복부불쾌감, 소화장애, 안면의 감각이상, 및 성욕 감퇴 등이 있었으나 이로 인해 투약을 중단한 예는 없었다. ACE차단제들에서 흔히 보는 마른 기침을 호소한 환자는 없었다. 박 등<sup>8)</sup>의 보고에 의하면 대상환자들에서 기침(4.3%), 어지러움(6.3%), 상복부불쾌감(6.3%), 두통(6.3%), 소화장애(2.1%), 및 가려움증(4.3%) 등을 호소하였다고 하였다. 특히 마른기침은 포시노프릴군의 16.3%에 비해 발생율이 현저히 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. ACE 차단제에 의한 마른 기침은 발생기전이 확실하지는 않으나 kinninase에 대한 억제효과에 의해 축적되는 bradykinnin, substance P등과 관련이 있을 것으로 추정하고있다<sup>11)12)</sup>.

AT<sub>1</sub> 수용체를 선택적으로 차단하는 로자탄이 ACE 차단제에 비해 어떤 잇점이 있는지 알 수 없으나, 분명한 것은 기침과 같은 부작용이 위약 수준으로 드물게 관찰됨으로써 환자의 유순도를 높인다는 사실이다.

ACE 차단제가 심부전증, 신부전증 및 심근비대가 있는 환자에서 도움이 된다는 사실은 여러 보고<sup>13)</sup>에 의하여 확인되어 있으나, angiotensin II 수용체 차단제에 대하여는 동물실험에서 ACE차단제와 비슷한 정도로 심부전, 신부전 및 심근비대에 좋은 영향을 미친다는 것이 보고되어 있는 정도이다<sup>14)15)</sup>. 이론적으로 ACE차단제는 angiotensin II의 형성을 완전히 차단할 수 없다. 즉 RAS와 독립적으로 chymase와 같은 효소에 의해 angiotensin II를 합성하는 대사경로가 있으므로 angiotensin II 수용체를 직접 차단하는 약물이 ACE 차단제 보다 더 효과적일 가능성은 있다<sup>16)</sup>.

## 요 약

### 연구배경 :

로자탄은 angiotensin II 수용체들 중 AT<sub>1</sub> 수용체를 선택적으로 차단함으로써 혈압강하효과를 나타내며, 마른 기침이나 혈관부종과 같은 ACE차단제의 부작용이 거의 없다.

### 방 법 :

로자탄 50mg/day를 제1기 및 제2기의 고혈압환자 22명(남자 : 12명, 여자 : 10명, 평균나이 : 51±11세, 나이분포 : 33±70세)의 환자에게 12주간 투여하여 약제의 혈압강하효과 및 안전성을 평가하였다.

### 결 과 :

혈압은 투약후 2주부터 하강하기 시작하여 6주에 최대강하를 보였다. 6주와 12주 사이의 혈압변동은 통계적 유의성이 없었다. 12주에 측정된 평균혈압은 로자탄 투여전에 비해 수축기혈압이 19mmHg, 이완기혈압이 11mmHg하강하였다. 로자탄 투여 중 심각한 임상적 또는 검사상의 부작용은 발생하지 않았으며, 부작용으로 인하여 투약을 중단한 예도 없었다.

### 결 론 :

로자탄(Cozaar<sup>®</sup>)은 제1단계 및 제2단계 고혈압에 대한 1일 1회 단독치료제로서 안전하고 효과적인 혈압 강하제로 생각된다.

## References

- 1) Ehlers MRW, Riordan JF : *Angiotensin converting enzyme, biochemistry and molecular biology. In hy-*

- pertension : pathophysiology, diagnosis and management. Laragh JH, Brenner BM. 1<sup>st</sup> Ed. P1217-1231, New York, Raven Press, 1990*
- 2) Urata H, Boehm KD, Phillip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, et al : *Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. J Clin Invest 1993 ; 91 : 1269-1281*
  - 3) Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, et al : *Angiotensin receptors and angiotensin receptor antagonists. Pharmacol Rev 1993 ; 45 : 205-251*
  - 4) Smith RD, Chiu AT, Wong PC, Herblin WF, Timmermans PBMWM : *Pharmacology of angiotensin II receptor antagonists. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1992 ; 32 : 135-165*
  - 5) DeGasparo M, Whitebread S, Levens N, Ramjoue HP, Criscione L, Rogg H, et al : *Pharmacology of angiotensin II receptor subtypes, In Cellular and Molecular Biology of the Adrenal Cortex. Saez JM, Brownie AC, Capponi A, Cambaz EM, Mantero F. London, John Libbey Eurotext Ltd, 1992*
  - 6) Goa KL, Wagstaff AJ : *Losartan potassium ; A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. Drugs 1996 ; 51(5) : 820-845*
  - 7) Mallion JM, Bradsteet DC, Makris L, Goldberg AI, Halasz S, Sweet CS, et al : *Antihypertensive efficacy and tolerability of once daily losartan potassium compared with captopril in patients with mild to moderate essential hypertension. J Hypertens 1995 ; 13(Suppl 1) : S35-S41*
  - 8) 박대균 · 이명묵 · 채인호 · 이무용 · 이홍자 · 김효수 · 김철호 · 손대원 · 오병희 · 박영배 · 최윤식 : 로자탄 대 포시노프릴의 고혈압 환자들에서 항고혈압효과, 안전성 및 내약성의 비교. 순환기 1998 ; 28 : 15-26
  - 9) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Kanamura K : *Pilot study of the uricosuric effect of DuP753, a new angiotensin II receptor antagonist in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1992 ; 42 : 333-335*
  - 10) Burnier M, Waeber B, Brunner HR : *Clinical pharmacology of the angiotensin II receptor antagonist losartan potassium in healthy subjects. J Hypertens 1995 ; 13(suppl 1) : S23-S28*
  - 11) Karlberg BE : *Cough and inhibition of renin-angiotensin system. J Hypertens 1993 ; 11(suppl 3) : S49-S52*
  - 12) Morice AH, Lowry R, Brouwn MJ, Higinbotam T : *Angiotensin converting enzyme and the cough reflex. Lancet 1987 ; ii : 1116-1118*
  - 13) Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedovania PC, Ney DE, Snavelly DB, Chang PI : *Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. Lancet 1997 ; 15 : 349(9054) : 747-752*
  - 14) Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT, Smith RD : *The preclinical basis of the therapeutic evaluation of Losartan. J Hypertens 1995 ; 13(suppl 1) : S1-S13*
  - 15) Siegel PKS, Kivlighn SD, Broten TP : *Pharmacology of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, in animal models of hypertension. J Hypertens 1995 ; 13(suppl 1) : S15-S21*
  - 16) Rush JE, Raifer SI : *Theoretical basis for the use of angiotensin II antagonists in the treatment of heart failure. J Hypertens 1993 ; 11(suppl 3) : S69-S71*