

## 새로운 고혈압 치료제 Losartan에 대하여

한국 임상약학회 편집실  
자료제공: 한국 MSD(주)

### I. Introduction

강력한 혈관수축물질인 Angiotensin II (AII)는 일차적인 renin-angiotensin system의 활성 호르몬이며, 고혈압 병태생리에 중요한 결정인자이다. AII는 renin-converting enzyme (ACE) pathway와 non renin-non ACE pathway의 두가지 경로를 통하여 혈관, 심장, 신장, 부신 등에서 생성되는데<sup>1)</sup> 세포막에 있는 AT<sub>1</sub> receptor와 결합하여 혈관수축, aldosterone 분비 증가, 평활근 세포 증식 등의 작용을 나타낸다.<sup>2)</sup> AII의 두 번째 receptor인 AT<sub>2</sub>의 역할은 확실하게 규명되지 않았으나, AT<sub>2</sub> 수용체의 자극은 내망세포계의 증식작용을 억제하는 것으로 보고된 바 있다.<sup>3)</sup>

기존에 많이 사용되고 있는 강압제인 ACE Inhibitor는 renin-angiotensin system에서 AI를 AII로 전환시키는 Angiotensin converting enzyme (ACE)을 저해하는데 이는 ACE에 의해 일어나는 bradykinin과 substance P의 분해를 막기 때문에 angioedema, dry cough 등이 나타나게 된다. 이에 renin-angiotensin system에서 ACE를 억제하지 않고 AII 생성 후에 AII가 receptor에 결합하는 것을 차단하는 새로운 기전의 약물이 개발되었는데, 그 최초 약물이 Losartan이다.

Losartan은 benzyl 치환 imidazole계 약물로써 AII가 AT<sub>1</sub>수용체에 결합하는 것을 특이적으로 길항한다. 이 선택적인 작용기전에 의해 renin-angiotensin system이 차단되어 혈압을 강하시킨다.

### II. Chemistry

Losartan potassium은 nonpeptide molecule이며, 화학식은 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazole-5-methanol monopotassium salt이며 실험식은 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O이다. 구조식은 다음과 같다(Fig. 1).

Losartan potassium은 분자량 461.01이고, 흰색, 또

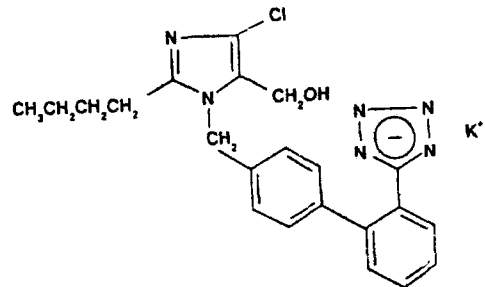


Fig. 1. Chemical Structure of Losartan Potassium.

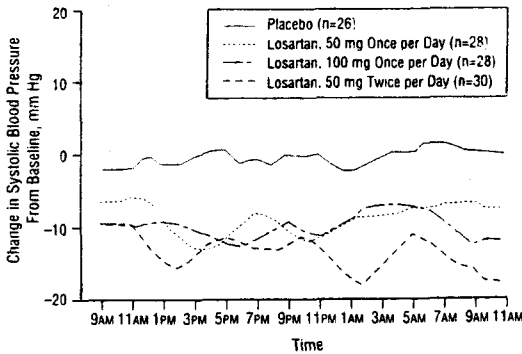
는 무색의 호르는 결정성 가루이다. 물에 매우 잘 녹고, 알콜류에도 녹으며, acetonitrile과 methyl ethyl ketone (2-Butanone)같은 보통의 유기 용매에는 약간 녹는다.

### III. Pharmacology

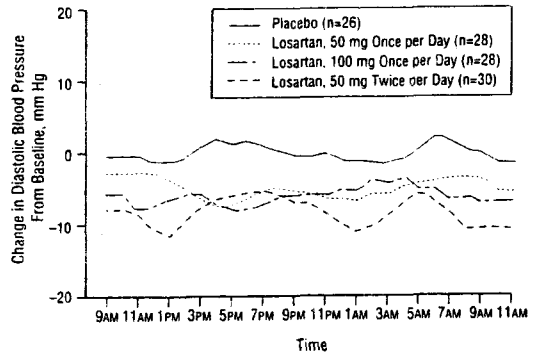
#### 1. Mechanism of Action

Losartan은 AII의 생성 경로와 근원에 관계없이 선택적으로 AII receptor에 결합하여, AII의 모든 생리적 작용을 억제한다. Losartan은 이전의 peptide antagonists와는 달리 nonpeptide antagonist이면서 agonist effects를 갖고 있지 않으며, 경구제제로써 AT<sub>1</sub> receptor와 선택적으로 결합하여 AII를 차단한다.

Radioligand binding과 약리학적 bioassay를 한 결과, Losartan은 선택적으로 AT<sub>1</sub> receptor와 결합하며 in vitro와 in vivo에서 Losartan과 약리학적으로 활성화된 carboxylic acid 대사체는 둘 다 AII를 차단한다. Losartan은 심혈관계 순환에 중요한 다른 호르몬 수용체, 효소, 이온 채널과는 결합하거나 이를 차단하지 않는다. Losartan은 bradykinin을 분해시키는 ACE (kininase II, angiotensin I을 angiotensin II로 전환시키고 bradykinin을 분해시키는 효소)를 억제하지 않는다. 정상 지원자들을 대상으로, AI, AII, bradykinin에 대한 혈



**Fig. 2.** Change from baseline in hourly mean systolic blood pressure in patients with hypertension treated for 4 weeks with placebo or various dosages of losartan. Data were obtained by ambulatory blood pressure monitoring.



**Fig. 3.** Change from baseline in hourly mean diastolic blood pressure in patients with hypertension treated for 4 weeks with placebo or various dosages losartan. Data were obtained by ambulatory blood pressure monitoring.

압반응을 Losartan과 ACE Inhibitor를 비교하였을 경우, Losartan만이 AII의 반응을 차단하였고, ACE Inhibitor만이 bradykinin의 반응을 증가시켰다.<sup>2)</sup> Losartan을 투여하는 동안, 혈장 renin 활성도는 증가하고 이는 혈장내 AII의 증가를 초래하였다. 투약을 끊은 후 Losartan은 혈장 renin 활성도와 AII 농도가 치료 이전 상태로 복귀했으나 이와는 반대로, ACE Inhibitor는 혈장 AII 농도가 낮아졌다.<sup>2)</sup>

**2. Clinical Pharmacology**

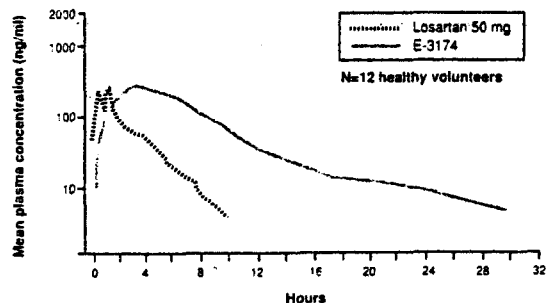
Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM, 보행중 혈압 관찰의 profiles에서 Losartan 50 mg과 100 mg을 1일 1회 투여했을 때 강압효과가 서서히 시작되어 trough와 peak의 혈압차가 10 mmHg이내로, 급격한 혈압의 변화없이 24시간 이상 강압효과가 부드럽게 지속됨을 보여준다(Fig. 2, 3).<sup>6)</sup> 이 강압 효과는 인간의 자연적인 주간(diurnal) 리듬과 평행하게 나타났고, 최대 강압효과의 70-80%가 24시간 지속되었다.<sup>2)</sup> 또, 최초 약물 투여와 관련된 저혈압은 대조 임상 연구에서 거의 나타나지 않았다.<sup>7)</sup>

Losartan 50 mg을 하루 한번 투여하였을 경우, 치료 개시후 최고 강압 효과는 3주에서 6주 때 나타나고, 이는 12주 동안 계속 유지된다.<sup>2)</sup> Losartan 복용시 심박수에 임상적으로 유의한 변화는 나타나지 않았고,<sup>6)</sup> 투여를 중단하여도 과도한 혈압 상승을 초래하지 않았다.<sup>8)</sup>

경구 투여시, Losartan은 잘 흡수되고, pKa는 5-6정도이며, 전신 생체이용률은 대략 33%이다. Losartan의 평균 최고 혈장 농도(mean peak plasma concentrations)에 도달하는 시간은 1시간이고 활성 대사체의 경우는 3-4시간이다(Fig. 4).<sup>9)</sup> 경구 투여후, Losartan과 활성 대사체의 혈장 농도는 polyexponential하게 떨어지고, 반감기는 Losartan과 활성 대사체가 각각 두 시간과 6-9시간이다.<sup>2)</sup> Losartan의 흡수는 음식에 영향을 받지 않는다.

**2. Distribution**

Losartan과 활성 대사체는 혈장 단백질(주로 albumin)에 99%이상 결합되어 있고 volume of distribution은 70 Kg의 성인을 기준으로 했을 때 34 L이다. 여러 동물 실험을 통해, Losartan은 blood-brain barrier를 거의 통과하지 않는다는 것이 알려졌다. 임신 사실이 발견되면, 가능한한 빨리 Losartan의 투약을 중지해야 하는



**Fig. 4.** Mean plasma concentrations of losartan and the active metabolite E-3174 following a single 50-mg oral dose of losartan.<sup>17)</sup>

**IV. Pharmacokinetics**

**1. Absorption**

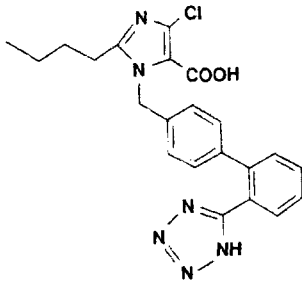


Fig. 5. Chemical Structure of E-3174.

데, 임신 2-3기(임신 3-9개월간) 기간중 renin-angiotensin system에 직접 작용하는 약물을 사용할 경우에 fetal renal perfusion이 일어나 성장중인 태아에게 해를 끼치거나 태아를 사망에 이르게 할 수도 있기 때문이다.

### 3. Metabolism

경구로 투여된 Losartan은 cytochrome P450 enzyme에 의해 초회대사를 거치고, 약 14%가 간에서 Imidazole ring에 달려 있는 5-hydroxymethyl group이 산화되면서, E-3174라고 명명된 활성 carboxylic acid 대사체로 바뀐다(Fig. 5). 그 외에 butyl side chain의 hydroxylation에 의한 두 가지 부가적인 비활성 대사체로 대사된다.

### 4. Elimination

Losartan과 대사체들의 배설은 담즙과 소변을 통해 이루어진다. Losartan과 활성 대사체들의 renal clearance는 70 kg의 성인을 기준으로 각각 74 ml/min, 26 ml/min이다.<sup>2)</sup> 인체에 <sup>14</sup>C-labeled Losartan을 경구투여했을 경우, 약 35%의 radioactivity가 소변에서, 58%정도가 대변에서 발견된다. <sup>14</sup>C-labeled Losartan을 인체에 정맥으로 투여하였을 경우에는, 약 43%의 radioactivity가 소변에서, 50%가 대변에서 발견된다. Losartan과 활성 대사체(E-3174)의 약물동력학을 살펴보면 200 mg 경구 용량까지 직선 그래프를 보인다. 경구로 투여된 Losartan 용량의 약 4%가 변화되지 않은채로 소변에서 발견되고, 용량의 약 6%가 소변에서 활성 대사체의 형태로 방출된다.<sup>2)</sup> Losartan이 human milk로 이행되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 그러나, 약간의 Losartan과 활성 대사체가 rat milk에서 발견되었다.

## V. Pharmacodynamics

Losartan은 AII 흡수시 나타나는 systolic과 diasto-

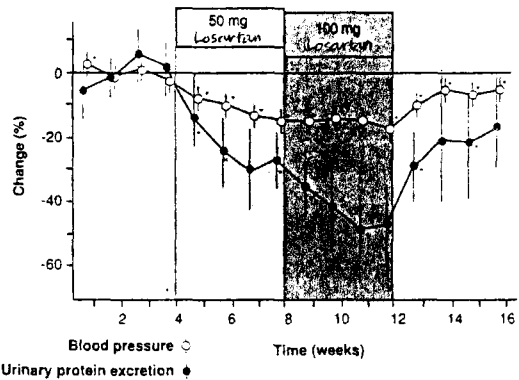


Fig. 6. The effects of 50 and 100 mg of Losartan on blood pressure and urinary protein excretion in 11 hypertensive patients with renal disease<sup>18)</sup>.

lic pressor반응을 억제한다. Losartan 100 mg을 투여 후의 최고 혈중 농도에서, 이러한 반응의 약 85%를 억제한다. 이러한 억제 작용은 single 또는 multiple-dose 투여 24시간 후에 약 26-39%정도이다. Losartan을 투여하면 renin 분비에 대한 AII의 negative feedback이 제거되면서 혈장의 renin 활성도가 높아져 혈장내 AII의 증가를 가져온다.<sup>2)</sup> ACE Inhibitor는 bradykinin의 반응을 증가시키는데 비해 Losartan은 bradykinin에 영향을 주지 않는다. Losartan 투여 후 aldosterone의 혈장 농도는 떨어지나 serum potassium에 미치는 영향은 거의 없으며, warfarin, digoxin, cimetidine, phenobarbital, hydrochlorothiazide 등의 약물과 약물상호작용을 나타내지 않는다.

단백뇨(proteinuria,  $\geq 2$  g/24시간)가 있는 11명의 비당뇨병 고혈압 환자에게 Losartan 50 mg (100 mg까지 titration함)을 투여, 8주간 치료한 결과, 42%까지 단백뇨가 줄어들었다. Losartan 50 mg과 100 mg이 혈압과 단백뇨에 미치는 영향은 Fig. 6에서 나타내었다. 50 mg 용량으로 단백뇨가 점진적으로 감소하는 것을 볼 수 있었다. Losartan의 이러한 항-단백뇨 효과는 치료 시작후 3주째에 최고 효과를 보였다. 용량이 100 mg까지 증가하면, 단백뇨가 추가적으로 감소하는 것이 관찰되었다. 이때의 최고 효과도 역시 3주째에 도달하였다.<sup>10)</sup> 대조군 임상 시험들을 통하여 보면, Losartan은 고혈압 환자들의 fasting triglycerides, 총 cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol에 대하여 임상적으로 중요한 변화를 야기하지 않았다.

심부전 증후군(symptomatic heart failure)이나 좌심실 기능이상(left ventricular dysfunction)이 있는 134명

의 환자를 대상으로 한 multicenter study에서, Losartan 용량의 2.5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg을 사용하였을 때, cardiac index가 증가하고, pulmonary capillary wedge pressure, systemic vascular resistance (전신 혈관 저항), mean systemic arterial pressure (평균 전신 동맥압)가 감소하는 hemodynamic effect를 보였고, 이 효과는 25 mg, 50 mg을 투여하였을 때 가장 높았다.<sup>11)</sup> 또, 25 mg, 50 mg 용량으로, aldosterone 순환 농도가 감소하고, 25 mg 용량으로 순환 norepinephrine 농도가 감소하는 neurohumoral effect가 관찰되었다.

## VI. Tolerability

양쪽 눈가림 대조 임상 시험에서 전반적으로 약제와 관련된 부작용은 Losartan은 15.3%, 위약처리군은 15.5%였다.<sup>7,12)</sup> 이 연구에서 Losartan과 대조군의 투약 중지율은 각각 2.3% 및 3.7%였고 가장 일반적인 부작용은 두통(14.1%), 상부 호흡기계 감염(6.5%), 현기증(4.1%), 무력감 또는 피로감(3.8%) 및 기침(3.1%)이었다. 대조군의 경우에는 각각 17.2, 5.6, 2.4, 3.9, 및 2.6%이었다. AII receptor의 차단은 ACE Inhibitor와는 다르게 기침을 유발하는 bradykinin, substance P같은 펩타이드에는 영향을 주지 않으므로 비교시험을 통한 기침의 발생은 ACE Inhibitor에서 8.8%, Losartan에서 3.1%로 나타났다.

신장이 손상된 고혈압 환자의 경우에 가장 흔하게 나타난 laboratory adverse experiences (>3%)은 혈중 potassium 농도 증가(6.1%)와 serum creatinine 증가(3.5%)이나, 이 두 결과 모두 심각하거나 치료 중단을 고려할만한 정도는 아니었다.<sup>2)</sup> 혈액투석 환자를 포함하여, 신장이 손상된 고혈압 환자에게 Losartan을 투여하였을 경우, 최초용량에 관련된 저혈압(first-dose hypotension)은 보고되지 않았고,<sup>2)</sup> 이들 환자에서 있어 초기 용량을 조절할 필요가 없고 혈액투석으로 Losartan과 활성 대사체는 제거되지 않는다.

양측성 신장 동맥 협착증(bilateral renal artery stenosis) 또는 한쪽 신장 협착증이 있는 환자에서, renin-angiotensin system에 영향을 주는 약물들은 blood uria (혈뇨)와 serum creatinine을 증가시킬 수 있는데 Losartan의 경우에도 비슷한 효과가 보고 되었다.

혈관내 volume depletion을 겪는 환자의 경우-고용량의 이노제를 투여받는 환자 등-symptomatic hypotension이 일어날 수 있다. volume depletion은 Losartan 투여전에 반드시 정상치를 나타내야 하고, 25 mg 1일

1회 용법을 고려해 보아야만 한다.

Losartan은 이노제에 의한 저칼륨증을 악화시키며<sup>13)</sup> 혈청 중 요산 농도를 다소 감소시키고 이노제 치료 시 발생하는 과나트륨혈증을 억제한다.

## VII. Clinical Use

고혈압 치료시, 1일 1회 50 mg의 투여 용량으로 인종이나 성별, 연령에 관계없이 혈압 강하에 효과적이다. 고령 환자나 투석중인 신기능 장애 환자의 경우에도 용량 조절이 필요없으며 간기능 장애가 있었던 환자의 경우는 초기용량을 낮게 고려해야 한다. 부가적인 강압효과가 필요할 때에는 100 mg으로 증량하거나, thiazide계열의 이노제를 병용하면 추가 효과를 얻을 수 있다. Losartan은 1일 1회 용법으로 대부분의 환자에게 좋은 내약성을 보이고 효과적으로 혈압을 억제하므로, 고혈압 환자의 치료에 추천할만한 새로운 약리기전을 갖고 있는 항고혈압제이다.

## References

1. Urata H et al: A II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res*(66):833-890, 1990.
2. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. (Goodman AG et al, eds.). Pergamon Press, New York, 1990, p755.
3. Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M et al. The angiotensin II type 2(AT2)receptor antagonizes the growth effects of the AT1receptor: Gain-of-function study using gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1663-1667.
4. Siegl PKS: Discovery of losartan, the first specific non-peptide AII receptor antagonist. *J Hypertens* 1991; 11(suppl 3): 136-142.
5. Timmermans PBMWM et al: A II receptor antagonists from discovery to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991; 18(9suppl 3): 136-142.
6. Weber MA et al: Blood pressure effect of the angiotensin II receptor blocker, losartan. *Arch Intern Med* 155: 405-411, 1995.
7. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS: Safety and tolerability of losartan compared with atenolol, felodipine and angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 1995; 13(suppl 1): S77-80.
8. Dahlof B et al: Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 578-583.
9. Furtek CI, Lo MW: Simultaneous determination of a novel A II receptor blocking agent, losartan, and

- its metabolite in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1992; 573: 295-301.
10. Gansevoort RT, De Zeeuw D, De Jong PE: Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994; 45: 861-867.
  11. Crozier I et al: Losartan in heart failure: Hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995; 91 (3): 691-697.
  12. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS: Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-795.
  13. Soffer BA, Wright JT, Pratt JH et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 112-117.