

신질환이 있는 경증 및 중등도의 고혈압 환자에서 Irbesartan의 항고혈압효과 및 안전성을 평가하기 위한 제 4상 임상 시험

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소

윤수영 · 한승혁 · 박정엽 · 송영수 · 김병극 · 김주성
노현정 · 노현진 · 신석균 · 최규현 · 한대석 · 이호영

〈요 약〉

Irbesartan은 최근에 개발된 angiotensin II 수용체 길항제로 angiotensin II 수용체의 두 하위 그룹 중 angiotensin 1 수용체에 선택적으로 작용하여 혈압 강하 효과를 나타낸다. 저자들은 신장 질환을 동반한 고혈압 환자에서 irbesartan의 강압 효과와 부작용을 알아보고자 하였다.

1999년 10월부터 2000년 1월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 신장내과 외래에 내원한 환자중 고혈압이 있으며 소변검사나 혈액검사를 통하여 신질환이 있다고 진단된 환자 24명을 대상으로 하여 irbesartan 150mg을 8주간 1일 1회 투여하였고, 시험약제 투여 제 4주 후에 측정된 좌위확장기압이 85mmHg 이상이면 1일 투여량을 300mg으로 증량하여 1일 1회 투여하였다. 약제 투여기간 0, 4, 8주에 좌위혈압 및 심박수 측정, 백혈구수, 혈색소, 헤마토크리트, 혈소판수 등 일반혈액검사 및 크레아티닌, 혈중 요질산, 총단백, 알부민, 공복 혈당, 총콜레스테롤, aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase, 총빌리루빈, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 요산 등 일반화학검사를 시행하였고, 일반요화학검사를 시행하여 요단백, 요당, 혈뇨를 확인하였으며, 요중 단백질과 크레아티닌의 비를 측정하여 단백질 배설량을 측정하였다.

좌위수축기압은 치료 전에 157.1 ± 3.1 mmHg, 약제 투여 4주째에 136.0 ± 3.9 mmHg, 약제 투여 8주째에 135.5 ± 3.7 mmHg로 감소하였고, 좌위확장기압은 치료 전에 99.2 ± 1.7 mmHg, 약제 투여 4주째에 88.1 ± 2.0 mmHg, 약제 투여 8주째에 84.3 ± 2.5 mmHg로 감소하여 통계적으로 유의하게 혈압이 감소하였으며, 강압 효과는 24명의 대상 환자중 20명에서 나타나, 유효율은 83.3%였다. Irbesartan 투여 전후에 심박수는 임상적으로 유의하지 않게 증가하였고, 신장 기능이나 간 기능의 변화는 관찰되지 않았으며, 총콜레스테롤 농도는 유의하게 감소하였다. Irbesartan의 투여 용량에 따른 부작용은 관찰되지 않았다.

결론적으로 irbesartan은 신장 질환을 가진 고혈압 환자에서 비교적 안전하게 사용할 수 있는 부작용이 적고 강압 효과가 뛰어난 항고혈압제로 생각된다.

서 론

수용체를 차단하여 renin-angiotensin system을 억제하는 고혈압 치료에 있어 최근 그 중요성이 증가하고 있는 약제이다¹⁾.

Angiotensin II 수용체 길항제는 angiotensin II

Irbesartan은 경구로 활성이 있는 효과적이며 지속적인 angiotensin II 수용체 길항제로서, angiotensin II 수용체의 두 하위 그룹 중 angiotensin 1 수용체에

책임저자: 서울시 서대문구 신촌동 134
이호영 연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)361-5410, Fax : 02)393-6884

선택적으로 작용한다^{2,3)}. 최근에 이루어진 irbesartan에 대한 많은 임상 시험 결과, irbesartan은 1일 1회 투여로 경도와 중등도의 고혈압 환자에서 임상적으로 유의하고 24시간 동안 지속적인 강압 효과를 보이며⁴⁾, 위약과 비슷한 정도의 부작용을 나타내었다⁵⁾. 또한 동물 실험과 정상인, 고혈압 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 angiotensin II 수용체 길항제가 angiotensin 전환효소 억제제와 같이 단백뇨를 감소시켜 신장 기능을 보호하는 역할을 하는 것이 알려져⁶⁻⁹⁾, 신장 질환이 있는 고혈압 환자에서 효과적인 치료제로 선택될 수 있을 것으로 보인다.

본 저자들은 신장 질환을 동반한 경도 및 중등도의 고혈압 환자에서 angiotensin II 수용체 길항제인 irbesartan의 강압 효과와 부작용을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1999년 10월부터 2000년 1월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 신장내과 외래에 내원한 환자중 18세 이상으로 이미 확인되었거나 새로 진단된 기저치 평균 좌위 확장기 혈압이 90mmHg 이상, 110mmHg 이하인 고혈압이 있으며 소변검사나 혈액검사를 통하여 신질환이 있다고 진단된 환자 28명을 대상으로 하였다.

대상 환자중 지난 6개월 이내에 급성심근경색 또는 협심증이 있었거나 관상동맥 bypass 수술 또는 관상동맥 혈관성형술을 받은 환자, 심부전의 임상적 증거가 있는 환자, 폐쇄성 판막질환 또는 심근비후증 환자, 임상적으로 의미있는 심부정맥이 있는 환자, sick sinus syndrome 환자, 6개월 이내에 뇌졸중, 또는 일시적인 허혈성 발작과 같은 유의한 뇌혈관성 질환의 기왕력이 있는 환자, 좌위수축기압이 200mmHg 이상이거나 좌위확장기압이 110mmHg 이상인 환자, 양측의 신혈관 협착증이 있거나 신장이 1개인 경우, 교원성 혈관질환의 기왕력이 있는 환자, angiotensin II 길항제에 과민성 또는 불내성이 알려진 환자, 활성 간 질환 상태인 환자, 중증의 폐질환자, 임신부 및 수유부 등은 제외하였다.

모든 대상 환자들은 임상 시험 전 본 약제의 약리 작용 및 부작용에 대하여 충분한 설명을 듣고 서면

동의 후에 임상 시험에 참가하였다.

2. 방법

대상 환자 중 항고혈압제를 복용하고 있는 경우에는 1주간의 약물투여 중지기간 후에 시험약제로 irbesartan(Aprovel[®]; 사노피-신데라보 코리아)을 투여하였고, 고혈압을 처음 진단받거나 항고혈압제를 복용하지 않는 환자는 첫 내원시에 시험약제 투여를 시작하였다. 시험약제 irbesartan의 초기 투여량은 150mg이었으며, 약제는 8주간 매일 오전 8-12시 사이에 1일 1회 투여하였고, 시험약제 투여 제 4주 후에 측정된 좌위확장기압이 85mmHg 이상이면 1일 투여량을 300mg으로 증량하여 1일 1회 투여하였다.

시험약제를 투여하기 전에 환자의 기초 정보, 체중을 포함한 이학적 검사, 흉부 X-선, 심전도를 실시하여 환자가 임상 시험 포함 기준에 적합한지를 확인하였다. 모든 환자는 시험약제 투여기간 0, 4, 8주에 좌위혈압 및 심박수 측정, 백혈구수, 혈색소, 헤마토크리트, 혈소판수 등 일반혈액검사 및 크레아티닌, 혈중 요질산, 총단백, 알부민, 공복 혈당, 총콜레스테롤, aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase, 총빌리루빈, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 요산 등 일반화학검사를 시행하였고, 일반요화학검사를 시행하여 요단백, 요당, 혈뇨를 확인하였으며, 요중 단백질과 크레아티닌의 비를 측정하여 단백질 배설량을 측정하였다.

혈압 측정은 내원하여 5분 이상 안정한 후 앉은 자세의 수축기 및 확장기 혈압을 수은혈압계를 사용하여 Kortokoff법으로 1분 간격으로 2번 반복 측정하여 2값의 평균치를 분석에 사용하였고, 심박수는 혈압 측정 후 1분 동안 측정하였다. 환자는 매 방문시마다 약제 복용 여부 및 약제 수량을 확인하였으며, 부작용을 알아보기 위하여 문진과 이학적 검사를 반복하였다.

강압도 판정 기준은 수축기압이 20mmHg 이상, 확장기압이 10mmHg 이상, 또는 평균혈압이 13mmHg 이상 하강하였을 때를 '하강', 수축기압이 19-10mmHg, 확장기압이 9-5mmHg, 또는 평균혈압이 12-7mmHg 하강하였을 때를 '하강경향', 수축기압이 10mmHg 이상, 확장기압이 5mmHg 이상, 또는 평균혈압이 7mmHg 이상 상승하였을 때를 '상승', 수축기압이 ± 9 mmHg, 확장기압이 ± 4 mmHg, 또는 평균혈압이 ± 6 mmHg의 변화를 보였을 때를 '불변'이라고

판정하기로 하였고(Table 1), 강압 효과는 치료종료 시점에서의 좌위확장기압이 85mmHg 미만이거나 치료 전과 비교시 평균 5mmHg 이상 강하된 경우를 임상적으로 유효하다고 판정하였다.

3. 통계 방법

모든 통계학적 수치는 평균치±표준오차로 표시하였다. 치료 전과 비교한 4, 8주 후 좌위확장기압, 좌위수축기압 및 심박수의 변화는 반복 측정에 의한 ANOVA(Repeated measured analysis of variance) 방법으로 분석하였고, 치료 전후의 혈압, 맥박 및 임상병리 검사결과의 비교를 위해 paired t-test를 사용하였다. 강압효과가 있는 군과 없는 군간의 치료 전 자료 비교를 위해 t-test를 사용하였고, p<0.05시에 통계학적인 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

28명의 대상 환자중 2명은 규칙적으로 약제 복용을 하지 않았고, 2명은 약제 복용 후 외래 내원을 하지 않아 시험에서 제외되었다. 분석에 포함된 24명의 환자 중 남녀비는 14:10이었고, 연령 분포는 29-69세로 평균 연령은 45.3세였다. 평균 신장 및 체중은 각각 164.8±1.48cm과 62.0±2.5kg였고, 고혈압과 신장질환의 이환 기간은 각각 2.92±0.53년과 3.37±0.98년이었다. 환자들의 신장 질환으로는 만성 사구체신염이 16예, 다낭신 2예, 단백뇨와 혈뇨가 각각 3예씩 있었다(Table 2).

Table 1. Decision Criteria for Assessing Anti-hypertensive Effect

	Decreased	Decreasing tendency	Unchanged	Increased
ΔSeSBP (mmHg)	≤-20	-19~-10	±9	≥10
ΔSeDBP (mmHg)	≤-10	-9~-5	±4	≥5
ΔMBP (mmHg)	≤-13	-12~-7	±6	≥7

SeSBP: seated systolic blood pressure, SeDBP: seated diastolic blood pressure, MBP: mean blood pressure

2. 강압 효과

강압 판정 기준에 의하여, 하강이 19예, 하강경향이 1예, 불변이 2예, 상승이 2예이었으며(Table 3), 치료 후 좌위확장기압이 85mmHg 미만으로 하강한 '정상화 군'은 24명중 11명이었다. 치료 후 혈압이 정상화 되거나 정상화되지는 않았지만 좌위확장기압이 치료 전보다 5mmHg 이상 하강한 경우를 유효한 경우로 판정하였을 때 24명의 대상 환자중 20명이 유효한 경우에 속하여 유효율은 83.3%였다. 대상 환자의 54.2%인 13예에서 4주 후 좌위확장기압이 85mmHg 이상 이어서 irbesartan을 300mg으로 증량하였다. 대상 환자에서 좌위수축기압은 치료 전에 157.1±3.1mmHg, 약제 투여 4주째에 136.0±3.9mmHg, 약제 투여 8주째에 135.5±3.7mmHg로 4주와 8주째에 각각 20.91±4.81mmHg와 21.54±4.36mmHg 감소하였다. 좌위확장기압은 치료 전에 99.2±1.7mmHg, 약제 투여 4주째에 88.1±2.0mmHg, 약제 투여 8주째에 84.3±2.5mmHg로 4주와 8주째에 각각 11.04±2.78mmHg와 14.92±2.48mmHg 감소하였다. 평균 혈압은 치료 전에 128.1±2.2mmHg, 약제 투여 4주째에 112.3±3.1mmHg, 약제 투여 8주째에 110.0±2.9mmHg로 감소

Table 2. Patient Characteristics

No. of patients	24
M:F	14:10
Age(yr)	45.29±2.32
Height(cm)	164.8±1.48
Weight(kg)	62.0±2.5
Hypertension history(yr)	2.92±0.53
Renal disease history(yr)	3.37±0.98
Primary renal disease	
Chronic GN	16
PCK	2
Proteinuria	3
Hematuria	3

GN: glomerulonephritis, PCK: polycystic kidney

Table 3. Antihypertensive Effect

	No. of patients(%)
Decreased	19(79.2)
Decreasing tendency	1(4.2)
Unchanged	2(8.3)
Increased	2(8.3)

하였다(Table 4, Fig. 1).

3. 심박수에 미치는 영향

대상 환자에서 심박수는 치료 전과 4주, 8주째에 각각 77.1±2.4회/분, 80.0±2.5회/분, 82.5±2.1회/분으

Table 4. Changes of Blood Pressure During the Period

	Before treatment	4 weeks	8 weeks
SeSBP(mmHg)*	157.1±3.1	136.0±3.9	135.5±3.7
SeDBP(mmHg)*	99.2±1.7	88.1±2.0	84.3±2.5
MBP(mmHg)*	128.1±2.2	112.3±3.1	110.0±2.9

SeSBP: seated systolic blood pressure, SeDBP: seated diastolic blood pressure, MBP: mean blood pressure, *p<0.05

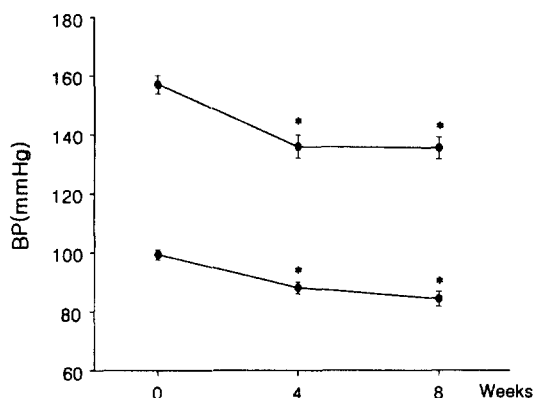


Fig. 1. Changes of systolic and diastolic blood pressure during the period. *p<0.05

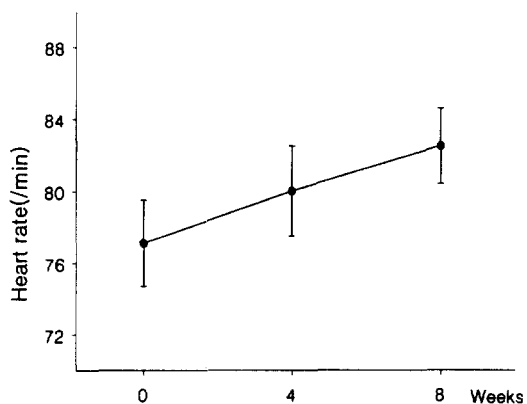


Fig. 2. Change of heart rates during the period. *p<0.05

로 통계적으로 유의하게 증가하는 경향을 보였으나 임상적인 의미는 없었다(Fig. 2).

4. 혈액학적 검사의 변화

Irbesartan 투여 전후의 백혈구수, 혈색소, 헤마토크리트, 혈소판수에 유의한 차이는 없었다(Table 5).

5. 신장기능, 혈청 전해질 및 단백질 배설량의 변화

Irbesartan 투여 전후에 혈중 요질산, 크레아티닌, 혈중 나트륨, 칼륨 그리고 요중 단백질과 크레아티닌의 비로 나타낸 단백질 배설량은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6).

6. 혈청 생화학 검사의 변화

Irbesartan 투여 전후에 갈슘, 공복 혈당, 요산, 총단백, 알부민, 총빌리루빈, AST, ALT, alkaline phosphatase 등은 변화가 없었으나, 총콜레스테롤은 202.7±7.0mg/dL에서 190.0±6.0mg/dL로 통계적으로 유의하게 감소하였다(Table 7).

7. 강압 효과 차이에 따른 환자의 특성과 검사 소견

강압 효과가 있었던 20명의 환자와 강압 효과가 없

Table 5. Changes of Hematologic Findings before and after Treatment

	Before treatment	After treatment
WBC(/ μ L)	7,509.2±942.2	6,674.6±374.5
Hemoglobin(g/dL)	12.58±0.50	12.55±0.47
Platelet(10^3 / μ L)	261.0±13.3	266.7±12.5

p>0.05

Table 6. Changes of BUN, Creatinine, Serum Electrolytes and Urine Protein/Creatinine Ratio before and after Treatment

	Before treatment	After treatment
BUN(mg/dL)	20.47±1.70	19.79±2.06
Creatinine(mg/dL)	1.74±0.19	1.65±0.18
Sodium(mEq/L)	140.4±0.4	139.8±0.4
Potassium(mEq/L)	4.37±0.10	4.35±0.10
Urine Pro/Cr	1.193±0.234	1.260±0.321

p>0.05, BUN: blood urea nitrogen

Table 7. Changes of Biochemical Findings before and after Treatment

	Before treatment	After treatment	p-value
Calcium(mg/dL)	9.24±0.12	9.33±0.09	NS
FBS(mg/dL)	97.6±2.5	100.6±2.7	NS
T. cholesterol(mg/dL)	202.7±7.0	190.0±6.0	p<0.05
Uric acid(mg/dL)	5.64±0.34	5.67±0.38	NS
T. protein(g/L)	7.25±0.13	7.25±0.11	NS
Albumin(g/L)	4.31±0.10	4.30±0.08	NS
T. bilirubin(mg/dL)	0.50±0.05	0.53±0.05	NS
AST(IU/L)	19.1±1.5	19.8±1.1	NS
ALT(IU/L)	22.0±2.9	21.0±2.4	NS
ALP(IU/L)	79.0±7.3	78.5±6.0	NS

FBS : fasting blood sugar

Table 8. Comparison of Patient Characteristics and Baseline Blood Pressure According to the Antihypertensive Effect

	Effective (n=20)	Not effective (n=4)	p-value
Age(yr)	45.4±2.67	44.8±4.73	NS
Height(cm)	164.5±1.6	167.5±2.5	NS
Weight(kg)	61.8±2.8	64.0±5.1	NS
Hypertension history(yr)	2.50±0.47	5.03±2.06	NS
Renal disease history(yr)	3.85±1.14	1.00±0.93	NS
SeSBP(mmHg)	158.5±3.6	150.0±4.1	NS
SeDBP(mmHg)	100.5±1.9	92.5±2.5	p<0.05

있던 4명의 환자를 비교하여 보았을 때, 강압 효과가 있었던 군에서 치료 전 좌위확장기압이 100.5±1.9 mmHg로 강압 효과가 없었던 군의 92.5±2.5mmHg 보다 높았고, 총콜레스테롤이 209.1±7.7mg/dL으로 효과가 없었던 군의 172.5±5.0mg/dL보다 높았으나, 연령, 체격, 고혈압 및 신장 질환의 경력, 혈액학적 검사 결과, 총콜레스테롤을 제외한 혈청 생화학 검사 결과 및 요화학 검사 결과는 양군간에 차이가 없었다 (Table 8, 9).

8. 시험 약제 용량에 따른 치료 전후 자료의 분석

4주 후 좌위확장기압이 85mmHg 이상이어서 irbesartan을 150mg에서 300mg으로 증량한 환자는 24명 중 13명으로 대상 환자의 54.2%였으며, 최종 투여용량이 150mg이었던 군과 300mg이었던 군을 비교하였

Table 9. Comparison of Baseline Laboratory Data According to the Antihypertensive Effect

	Effective (n=20)	Not effective (n=4)	p-value
BUN(mg/dL)	20.07±1.79	22.35±5.43	NS
Creatinine(mg/dL)	1.74±0.21	1.73±0.34	NS
Sodium(mEq/L)	140.3±0.5	140.7±1.2	NS
Potassium(mEq/L)	4.34±0.10	4.57±0.39	NS
Calcium(mg/dL)	9.22±0.14	9.35±0.22	NS
FBS(mg/dL)	97.5±2.8	98.0±6.5	NS
T. cholesterol (mg/dL)	209.1±7.7	172.5±5.0	p<0.05
Uric acid(mg/dL)	5.73±0.40	5.20±0.26	NS
T. protein(g/L)	7.33±0.12	6.90±0.52	NS
Albumin(g/L)	4.34±0.10	4.15±0.40	NS
T. bilirubin (mg/dL)	0.53±0.06	0.35±0.03	NS
AST(IU/L)	19.6±1.7	16.8±2.7	NS
ALT(IU/L)	23.3±3.4	15.8±1.7	NS
ALP(IU/L)	79.4±8.9	77.0±3.4	NS
Urine Pro/Cr	1.267±0.271	0.922±0.511	NS

을 때 약제 용량에 따른 검사실 소견의 변화나 이상 반응은 나타나지 않았다(Table 10).

9. 이상 반응

Irbesartan 투여한 28명의 환자중 임상적으로 의미 있는 이상 반응을 보인 환자는 없었다.

고 찰

Renin-angiotensin 체계의 주요 작용 물질인 angiotensin II는 많은 생리학적 반응을 촉진하여 혈압과 신장 기능 유지에 기여하며, angiotensin II의 비정상적인 생성은 고혈압, 심부전, 단백뇨성 신부전을 유발한다. 1980년대부터 renin-angiotensin 체계를 차단하여 고혈압, 심부전, 단백뇨를 치료하기 위한 연구 결과, 많은 angiotensin 전환효소 억제제가 개발되어 임상적으로 사용되었다. 그러나, 이런 angiotensin 전환효소는 비특이적 효소로서 angiotensin I 이 외에도 bradykinin을 기질로 사용하므로, angiotensin 전환효소 억제제를 사용하였을 때 혈관부종, 기침 등 부작용을 유발한다^{10, 11}. 또한 장기적으로 angiotensin 전환효소 억제제를 사용하고 있는 상태에서도 혈장내에서 상당량의 angiotensin II가 검출되었는데¹², Miura 등

Table 10. Comparison of Changes of Heart Rates and Laboratory Data According to the Final Dosage of Irbesartan

	150mg(n=11)		300mg(n=13)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Heart rates(/min)	83.8±3.9	87.6±2.7	78.8±3.0	77.3±2.5
BUN(mg/dL)	23.10±3.22	24.60±4.80	18.94±1.98	17.75±1.26
Creatinine(mg/dL)	2.10±0.39	2.09±0.39	1.53±0.15	1.45±0.14
Sodium(mEq/L)	140.6±0.9	138.9±0.4	140.3±0.5	140.0±0.7
Potassium(mEq/L)	4.46±0.13	4.50±0.17	4.24±0.15	4.29±0.15
Calcium(mg/dL)	9.22±0.16	9.18±0.18	9.29±0.17	9.40±0.10
FBS(mg/dL)	96.4±4.8	99.1±4.5	98.0±3.1	100.0±2.1
T. chol(mg/dL)	207.8±14.8	188.0±7.9	197.3±7.1	188.3±8.9
Uric acid(mg/dL)	5.67±0.57	5.47±0.66	5.68±0.46	5.97±0.52
T. protein(g/L)	7.32±0.12	7.34±0.16	7.19±0.21	7.23±0.17
Albumin(g/L)	4.27±0.16	4.27±0.13	4.35±0.15	4.35±0.12
T. bilirubin(mg/dL)	0.46±0.05	0.44±0.05	0.53±0.07	0.59±0.05
AST(IU/L)	17.6±1.8	18.9±2.2	20.7±2.2	20.5±1.4
ALT(IU/L)	20.1±4.1	21.1±6.0	23.8±4.3	21.3±2.0
ALP(IU/L)	85.3±17.2	81.1±14.1	75.6±5.1	76.1±4.7

$p>0.05$

은 angiotensin II 생성에 angiotensin 전환효소에 의해 억제되지 않는 다른 경로가 관여함을 발표하여¹³⁾, angiotensin 전환효소 억제제에 의한 renin-angiotensin 체계의 차단이 불완전함을 제시하였다. 따라서 renin-angiotensin 체계의 주요 작용 물질인 angiotensin II의 직접적인 차단이 필요하다고 생각되었으며, 이에 따라 여러 angiotensin II 수용체 길항제가 개발되었다.

Irbesartan은 최근 임상 시험이 많이 이루어지고 있는 새로운 angiotensin II 수용체 길항제이다. Irbesartan 투여 후 혈압의 최고 감소치는 3-6시간에 도달하며, 반감기는 11-15시간으로 혈압강하효과는 적어도 24시간 지속된다¹⁾. Irbesartan의 혈압강하효과는 1-2주 내로 명백히 볼 수 있고, 치료 시작 후 4-6주에는 최대 효과를 기대할 수 있다¹⁴⁾. Irbesartan은 활성 중간물질이 없으며, 60-80%의 bioavailability를 가지고, 90%만이 단백질과 결합하여 다른 약제와의 상호작용을 적게 한다. 또한 irbesartan은 음식에 의해 흡수에 영향을 받지 않으며, 간으로 78%, 신장으로 22% 배설되어 간기능이나 신기능이 저하된 환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있다^{15, 16)}. 임상 시험을 통해 irbesartan의 강압 효과가 losartan, valsartan 등 다른 angiotensin II 수용체 길항제보다 우

수함이 증명되었으며¹⁷⁻¹⁹⁾, Angiotensin II 수용체의 측정 실험에서도 irbesartan의 수용체 차단 효과가 가장 크고 오래 지속되는 것을 알 수 있었다²⁰⁾. 24시간 지속적으로 혈압 측정을 한 결과, irbesartan 150mg을 1일 1회 투여하였을 때 임상적으로 유의하게 24시간 지속적인 강압효과를 볼 수 있었으며, 75mg을 1일 2회 투여한 것과 효과에 차이가 없었고²¹⁾, 또한 장기 투약시 150mg 이상의 용량에서 150mg과 같은 강압 효과를 나타내어 150mg 1일 1회 투여가 권장되므로²²⁾ 본 연구에서도 초기 용량을 150mg으로 하였다.

본 연구 결과, irbesartan을 투여한 환자의 83.3%에서 치료 후 혈압이 정상화되거나 정상화되는 않았지만 좌위확장기압이 치료 전보다 5mmHg 이상 강하여 기존의 연구들과 비슷한 결과를 얻었고⁸⁾, losartan 등 다른 angiotensin II 수용체 길항제보다 유효율이 높은 것으로 판단되었다²³⁾. 8주 치료 후 좌위확장기압은 14.92±2.48mmHg 감소하여 기존의 보고보다 강압 효과가 큰 것으로 나타났다^{17, 18)}.

Angiotensin II 수용체가 압력수용체의 반사와 반응하여 반사성 서맥 없이 동맥 혈압을 높이므로, angiotensin II 수용체 길항제는 빈맥을 유발하지 않고 혈압을 낮출 수 있는 것으로 알려져 있고, 실제로 본 연구에서는 24명의 대상 환자중 19명에서 치료 후에

오히려 심박수가 증가하였다²⁴⁾.

고혈압 환자에서 angiotensin II 수용체 길항제는 angiotensin 전환효소 억제제와 같이 신사구체 여과율에 변화를 주지 않으면서 신혈관확장을 유발하며²⁵⁾, losartan의 경우 용량 증가에 따른 현저한 단백뇨의 감소가 보고되었고^{8, 26)}, 고혈압과 고지혈증을 가진 환자에서 irbesartan이 요증 알부민 배설량을 감소시킨다고 보고되었으나²⁷⁾, 본 연구 결과 신기능 및 요증 알부민 배설량 모두 치료 전후에 변화가 없었다. 본 연구에서 요증 알부민 배설량의 감소가 없었던 것은 투약 초기에 단백뇨의 정도가 비교적 경미하였기 때문인 것으로 생각된다.

Irbesartan 투여 전후에 간기능 및 혈청 전해질의 변화는 없었고, losartan은 요산의 배설을 촉진하여 혈중 요산의 농도를 감소시킨다는 보고가 있으나²⁸⁾, irbesartan의 경우 혈중 요산의 농도는 변화가 없었다.

Calvo 등의 보고에 의하면 irbesartan 투여 후 혈중 총콜레스테롤이 $3 \pm 10 \text{mg/dL}$ 감소하였으나²⁷⁾, 본 연구 결과 8주간 irbesartan을 투여하였을 때 혈중 총콜레스테롤은 $15.0 \pm 6.8 \text{mg/dL}$ 감소하였다.

Irbesartan 투여 후 강압 효과가 있었던 군과 강압 효과가 없었던 군을 비교하였을 때, 연령이나 체중 등에 차이는 없었으나 강압 효과가 있었던 군에서 치료 전 좌위확장기압이 높았고, 총콜레스테롤이 높았다.

Valsartan의 경우 용량 증가에 따라 어지러움의 빈도가 증가하였고, 위약 사용 군보다 2배의 증성구감소증의 빈도를 보였으나^{29, 30)}, irbesartan을 사용한 환자에서는 이런 부작용은 나타나지 않았고, irbesartan 사용시 보고된 부작용은 대부분 첫 투약 후 24시간 이내에 발생한 두통, 어지러움, 피로감이었으나³¹⁾, 본 연구의 대상 환자에서 부작용은 나타나지 않았다. 또한 투여 용량의 증가에 따른 부작용의 발현 빈도를 조사하기 위해 irbesartan을 150mg 투여한 군과 300mg을 투여한 군을 비교하였으나, 심박수와 신장 기능, 간 기능 등에 유의한 변화는 관찰되지 않아 용량에 따른 부작용은 없는 것으로 판단된다.

결론적으로, irbesartan은 1일 1회 투여로 효과적으로 혈압을 낮추며 용량에 따른 부작용이 없어 신장 질환을 가진 고혈압 환자에서 비교적 안전하게 사용할 수 있는 항고혈압제로 생각된다.

= **Abstract** =

Phase IV Study on the Antihypertensive Effect and Safety of Irbesartan in Patients with Mild to Moderate Hypertension and Renal Disease

Soo Young Yoon, M.D., Seung Hyeok Han, M.D.
Jeong Youp Park, M.D., Byoung Keuk Kim, M.D.
Young Su Song, M.D., Joo Seong Kim, M.D.
Hyun Jung Roh, M.D., Hyun Jin Noh, M.D.
Sug Kyun Shin, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.
Dae Suk Han, M.D., and Ho Yung Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, The Institute of
Kidney Disease, College of Medicine,
Yonsei University, Seoul, Korea*

Irbesartan is a new selective angiotensin II subtype 1 receptor antagonist. We evaluated the efficacy and tolerability of irbesartan in patients with mild to moderate hypertension and renal disease.

On 24 hypertensive patients, oral irbesartan 150mg a day was administered. In cases whose seated diastolic blood pressure did not decrease to 85mmHg after treatment for 4 weeks, the dose of irbesartan was increased to 300mg per day. Every 4 weeks, blood pressure, heart rates, and adverse effects were monitored. And we assessed WBC counts, hemoglobin, hematocrits, platelets, creatinine, BUN, total protein, albumin, fasting blood sugar, total cholesterol, AST, ALT, alkaline phosphatase, total bilirubin, sodium, potassium, calcium, uric acid and urine protein/creatinine ratio to evaluate the change of renal and hepatic function and other adverse effects.

Seated systolic blood pressure was decreased from $157.1 \pm 3.1 \text{mmHg}$ to $135.5 \pm 3.7 \text{mmHg}$, and seated diastolic blood pressure was also decreased from $99.2 \pm 1.7 \text{mmHg}$ to $84.3 \pm 2.5 \text{mmHg}$. Irbesartan was effective in lowering blood pressure in 20 among 24 patients, and the effective rate of this drug was 33.3%. After treatment, a non clinically significant increase of heart rates and statistically significant decrease of total cholesterol level were noted. There was no dose-related adverse effect.

We conclude that irbesartan is a safe and effective angiotensin II subtype 1 receptor antagonist for lowering blood pressure in patients with mild to moderate hypertension and renal disease.

Key Words : Irbesartan, Angiotensin II receptor antagonist, Hypertension, Renal disease

참 고 문 헌

- 1) Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JAM, Smith RD: Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 45:205-51, 1993
- 2) Cazaubon C, Gougat J, Bousquet F, Guiraudou P, Gayraud R, Lacour C, Roccon A, Galindo G, Barthelemy G, Gautret B, Bernhart C, Perreaut P, Breliere J-C, Le Fur G, Nisato D: Pharmacological characterization of SR 47436, a new nonpeptide AT1 subtype angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 265:826-34, 1993
- 3) Necciari J, Cenolle T, Le Coz F, Donazollo Y, Pastor G, Sissmann J: Pharmacokinetics of SR 47436, a new angiotensin II receptor antagonist in man. *J Hypertens* 12:88(abstract), 1994
- 4) Waeber B, Brunner HR: A look through the new therapeutic window: irbesartan. *J Hypertens* 16: (Suppl)S11-6, 1998
- 5) Gillis JC, Markham A: Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* 54:885-902, 1997
- 6) Burnier M, Rutschmann B, Nussberger J, Versaggi J, Shahinfar S, Waeber B, Brunner HR: Salt-dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects. *Hypertension* 22: 339-47, 1993
- 7) Burnier M, Hagman M, Nussberger J, Biollaz J, Aramagnac C, Brouard R, Waeber B, Brunner HR: Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. *Hypertension* 25(part 1):602-9, 1995
- 8) 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* 45:861-7, 1994
- 9) Pechere-Bertschi A, Nussberger J, Decosterd L, Armagnac C, Sissman J, Waeber B, Brunner HR, Burnier M: Renal response to the angiotensin II receptor subtype 1 antagonist irbesartan versusenalapril in hyperensive patients. *J Hypertens* 16(3):385-93, 1998
- 10) Israeli ZH, Hall WD: Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 117:234-42, 1992
- 11) Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A: Plasma bradykinin in angioedema. *Lancet* 351:1693-7, 1998
- 12) Juillerat L, Nussberger J, Menard J, Mooser V, Christen Y, Waeber B, Graf P, Brunner HR: Determinants of angiotensin II generation during converting enzyme inhibition. *Hypertension* 16: 564-672, 1990
- 13) Miura S, Ideishi M, Sakai T, Motoyama M, Kinoshita A, Sasaguri M: Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans. *J Hypertens* 12:1177-81, 1994
- 14) Kulbertus H: Drug clinics. Drug of the month. Irbesartan(Aprovel). *Rev Med de Liege* 54:125-7, 1999
- 15) Brunner HR: The new angiotensin II receptor antagonist, irbesartan: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Am J Hypertens* 10(12 Pt 2):311S-7S, 1997
- 16) Burnier M, Brunner HR: Angiotensin II receptor antagonists in hypertension[Renal aspects of antihypertensive therapy]. *Kid Int Suppl* 54 (suppl 68):S107-11, 1998
- 17) Kessler-Taub K, Littlejohn T, Elliot W, Ruddy T, Adler E: Comparative efficacy of two angiotensin-II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 11:445-53, 1998
- 18) Oparil S, Guthrie R, Lewin AJ, Marbury T, Reilly K, Triscari J, Witcher JA: An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II receptor blockers, irbesartan and losartan. Irbesartan/Losartan Study Investigators. *Clin Ther* 20:398-409, 1998
- 19) Gansevoort RT, Meijer RP, Vulink A, Sluiter W, de Graeff PA, de Jong PE, Zeeuw D: A meta-analysis of the antihypertensive efficacy of angiotensin II antagonists. *Bri J Clin Pharm* 48: 777-8, 1999
- 20) Mazzolai L, Maillard M, Rossat J, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M: Angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects: A direct comparison of three AT 1 receptor antagonists. *Hypertens* 33:850-5, 1999
- 21) Fogari R, Ambrosoli S, Corradi L, Degli Esposti E, Mos L, Nami R, Nicosini F, Pessina AC, Salvetti A, Vaccarella A, Zanchetti A, Martin A, Reeves RA: 24-hour blood pressure control by once-daily administration of irbesartan assessed by ambulatory blood pressure monitoring. Irbesartan Multicenter Investigator's Group. *J Hypertens* 15(12 Pt 1):1511-8, 1997

- 22) Reeves RA, Lin CS, Kassler-Taub K, Puoleur H : Dose-related efficacy of irbesartan for hypertension : An integrated analysis. *Hypertens* 31:1311-6, 1998
- 23) Belz GG, Butzer R, Kober S, Mang C, Mutschler E : Time course and extent of angiotensin II antagonism after irbesartan, losartan, and valsartan in humans assessed by angiotensin II dose response and radioligand receptor assay. *Clin Pharm Ther* 66:367-73, 1999
- 24) Reid IA : Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure(editorial). *Am J Physiol* 262(6 Pt 1):E763-78, 1992
- 25) Pechere-Bertschi A, Nussberger J, Decosterd L, Armagnac C, Sissmann J, Bouroudian M, Brunner HR, Burnier M : Renal response to the angiotensin II receptor subtype 1 antagonist irbesartan versus enalapril in hypertensive patients. *J Hypertens* 16(3):385-93, 1998
- 26) Gansevoort RT, de Zeeuw D : The antihypertensive and renal effects of angiotensin II receptor antagonists : remaining questions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9:57-61, 2000
- 27) Calvo C, Gude F, Mosquera A, Riveiro A, Paz E : Irbesartan and atorvastatin improves endothelial function in hypertensive and hypercholesterolemic men. *Hypertens* 33:1265, 1999
- 28) Burnier M, Rock-Ramil F, Brunner HR : Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kid Int* 49:1787-90, 1996
- 29) Diovan [TM] : Valsartan capsules. *Prescribing information* 1997
- 30) Oparil S, Dyke S, Harris F, Kief J, James D, Hester A, Fitzsimmons S : The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension. *Clin Ther* 18:797-810, 1996
- 31) Simon TA, Gelarden RT, Fretag SA, Kassler-Taub K, Davies R : Safety of irbesartan in the treatment of mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 82:179-82, 1998