

저혈압 환자에 대한 Gepefrin의 임상효과 및 안전성에 관한 검토

인제대학교 의과대학 내과학교실

이건주 · 최석구 · 김병옥 · 남경재 · 유원상

= Abstract =

Clinical Efficacy and Safety of Gepefrin in the Treatment of Hypotension

Kun Joo Rhee, M.D., Suck Koo Choi, M.D., Byong Ok Kim, M.D.,

Kyung Jae Nam, M.D., Won Sang Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, Inje University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : The proper management of the patients with hypotention remains a difficult clinical problem. This study was designed to evaluate the efficacy and safety of gepefrin in the treatment of symptomatic hypotensive patients in outpatient clinic of university hospital.

Methods : Thirty milligrams of gepefrin was given twice daily for 4 weeks in 30 patients with hypotension (6 males, 24 females ; 23-60 years of age).

Blood pressure, heart rate, subjective symptoms and side effects were checked before medication and at the end of 1st, 2nd, 3rd, 4th week of medication.

Results :

1) Gepefrin increased sitting systolic blood pressure significantly ($p < 0.05$) by the end of 1st week and thereafter.

2) Hypotensive symptoms were improved in 76% of hypotensive patients and overall rate of usefulness was 70%.

3) Heart rate did not change significantly.

4) One patient complained of loose bowel movement and another one, of anorexia among 30 study patients and all laboratory parameters were within normal limits before and after drug treatment, thus the rate of safety was 93%.

Conclusion : Results from this study suggests that gepefrin 60mg daily increases the blood pressure mildly and improves the symptoms moderately in symptomatic hypotensive patients.

KEY WORDS : Gepefrin · Hypotension · Quality of life.

서 론

저혈압은 고혈압과 달리 진단기준이 저자들에 따라 상당히 다양하다¹⁻⁵⁾. 저혈압의 증상으로는

권태감, 피로감, 두통, 오심 그리고 실신 등이 있다. 특히 주요장기에 저관류(hypoperfusion)를 동반하는 경우 치명적일 수도 있다. 저자들은 선택적으로 아드레날린성 $\alpha 1$ -수용체를 흥분시키는 gepefrin

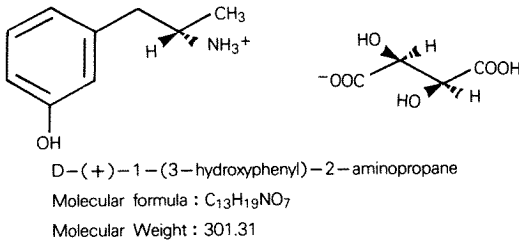


Fig. 1. Gepefrin.

(박사코® 보령제약공급)(Fig. 1)을 저혈압 환자에게 투여한 후 혈압상승 효과와 증상개선 여부를 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1992년 11월부터 1993년 12월까지 인제의대부속 서울백병원 외래에 내원한 환자중 혈압측정상 저혈압으로 판명된 30명을 대상으로 하였다. 이들의 성별분포는 남자가 6명, 여자가 24명으로 평균연령은 37.5세이었다. 심한 심혈관계 질환이 있는 환자, 임부 및 수유부, AST, ALT 100 IU 이상인 중증 간질환, creatinine 2.0mg/dl 이상인 중증 신질환, pheochromocytoma, 협우각, 녹내장, 잔뇨를 수반한 전립선 비대, 갑상선기능 이상 그리고 고혈압 환자는 대상에서 제외하였다. 또 시험중 심한 부작용이나 증상악화가 있거나 환자가 원하지 않은 경우에는 치료를 중단하였다. 대조군으로 평균 37세 (23~53)의 저혈압환자 12(남자 1, 여자 11)명에게 위약을 투여, 1개월간 관찰하였다. 약물투여 전후 생화학검사(ALT, AST, alkaline phosphatase, LDH, creatinine, total cholesterol, triglyceride) 및 일반 혈액학 검사(WBC, RBC, Hb, platelets)를 일부 환자에서 시행하였다.

대상환자는 좌위(sitting) 또는 와위(lying) 혈압이 100mmHg 이하이거나 혈압이 100mmHg 이상이 어도 기립성저혈압(orthostatic hypotension)이 있는 경우 포함시켰다. 와위나 좌위에서 입위 상태로 바꿀 때 수축기 혈압이 20mmHg 이상 또는 확장기 혈압이 10mmHg 이상 떨어지는 경우 기립성저혈압으로 정의하였다. 좌위와 와위 상태에서 혈압을 측정하고, 입위 상태로 변동시킨 후 30초, 1, 2, 3

, 5, 7분에 입위 혈압과 심박수를 측정하였다. 상기 혈압 측정을 3~7일 간격을 두고 2번 시행하여 저혈압 기준에 맞는 환자를 대상으로 하였다. 대조군 11명에게는 위약을, 환자에게는 gepefrin 30 mg을 1일 2회 4주간 투여하였다. 혈압 및 심박수의 변화, 증상개선, 부작용의 발생은 투약전 및 투약후 1, 2 및 4주 말에 측정하거나 문진하여 기록하였다.

판정기준은 자각증상의 중증도는 고도 3, 중증도 2, 경도 1, 무증상 0 으로 점수화하여 투약전후의 score를 개인별, 증상별로 집계하여 빈도 및 중증도의 개선율을 계산하였다. 전반유용도는 혈압상승유무와 증상호전 여부를 종합하여 1 저효, 2 중효, 3 경효, 4 무효 로 판정하고 경도개선 이상을 유용한것으로 하고 %로 표시하였다.

결 과

1. 대상환자

저혈압환자 30명 중 남자가 6명, 여자가 24명이었으며, 혈압 변동은 전원에서, 투약전후 증상은 비교가 가능하였던 25명에서 조사하였다(Table 1).

2. 혈압변동

투약전 기초혈압은 좌위 ; 98/66mmHg, 와위 ; 103/68mmHg, 입위(30초~2분) ; 89/62mmHg, 입위(3~5분) : 93/65mmHg 이었다. 좌위 수축기압은 투약전 98mmHg에서 투약 1주후 103mmHg, 투약 2주후 101mmHg, 투약 4주후 100mmHg로 투약전과 비교하여 의미있게 상승하였으나 와위 및 입위혈압에서는 의미있는 변화가 없었다(Table 2-1, 2-2).

3. 심박변동

모든 환자에서 투약 전후 심박수의 유의한 변화는 없었다.

Table 1. Patients data treated with gepefrin

Patients enlisted	48
Treated with test drug	37
Drop-out before 2weeks	5
Excluded from analysis	2
Patients completed study and evaluated	30
Patients observed with placebo as control	12

Table 2-1. Serial changes of blood pressure, pulse pressure and heart rate with gepefrin

Posture		Baseline	1 wk	2 wks	4 wks	P-value
Sitting	SBP	98±7	103±9	101±8	100±9	< 0.05
	DBP	66±6	68±6	68±6	66±6	N.S
	PP	32	35	33	34	
	HR	80	78	80	77	
Lying	SBP	103±8	106±10	105±10	104±8	N.S
	DBP	68±7	69±7	68±8	68±7	N.S
	PP	35	37	37	36	
	HR	78	76	77	76	
Standing	SBP	89±9	88±8	91±11	90±9	N.S
	DBP	62±7	61±7	62±7	62±6	N.S
	PP	27	27	29	28	
	HR	81	81	79	77	
½-2min	SBP	93±8	93±9	94±11	94±8	N.S
	DBP	65±7	65±9	65±8	65±8	N.S
	PP	28	28	29	29	

SBP : systolic blood pressure DBP : diastolic blood pressure PP : pulse pressure HR : heart rate

Table 2-2. Serial changes of blood pressure with placebo

Posture		Baseline	1 wk	2 wks	4 wks	P-value
Sitting	SBP	98±4	99±6	99±8	97±11	N.S
	DBP	66±4	65±4	65±5	65±8	N.S
Lying	SBP	100±8	100±8	103±6	100±10	N.S
	DBP	67±8	68±7	64±5	67±7	N.S
Standing	SBP	91±9	93±11	93±9	90±11	N.S
	DBP	62±7	62±6	63±5	61±7	N.S
½-2min	SBP	93±6	91±10	93±8	93±9	N.S
	DBP	65±7	64±7	63±7	64±7	N.S

SBP : systolic blood pressure

DBP : diastolic blood pressure

4. 자각증상

저혈압 증상을 평가할 수 있었던 환자 25예중 70% 이상에서 나타난 증상들은 피로감, 어지럼증, 두통, 아침기상곤란, 사지냉감, 집중력 감약, 저림증 등이었으며 15예(60%)에서 투약후 증상수가 감소하였으며 점수화에 의한 중증도로는 76%의 개선을 보였다(Table 3).

5. 부작용

약물 투여중 1명의 환자에서 연변을 호소하였으며, 또 1명의 환자에서 오심을 호소하였으나 일상 생활이나 투약에 지장을 줄 정도는 아니었다. 투약전후에 시행한 생화학적 검사는 정상범위내로

변동이 없었다.

고 안

혈압은 심박출량과 총말초혈관저항에 의해 결정된다. 따라서 심박출량이나 총말초혈관저항이 감소한 경우 저혈압이 발생한다. 그러나 심박출량이나 총말초혈관저항이 정상이라도 저혈압이 발생하기도 한다. 저혈압의 진단기준은 저자에 따라 큰 차이가 있다.

Pemberton¹⁾은 수축기 혈압이 남자에서 110 mmHg, 여자에서는 100mmHg 미만인 경우 저혈압이라고 정의하였으나, Parrillo²⁾는 평균동맥압

Table 3. Effect of gepefrin on the hypotensive symptoms in 25 patients(%)

	Frequency			Score		
	Pre-Tx	Post-Tx	Improvement	Pre-Tx	Post-Tx	Improvement
Fatigue	24 (96)	23 (92)	(4)	51	44	(14)
Dizziness	21 (84)	19 (76)	(10)	42	27	(36)
Headache	21 (84)	18 (72)	(14)	39	30	(12)
Late wake-up	20 (80)	22 (88)	(-10)	39	36	(8)
Cold extremity	20 (80)	19 (76)	(5)	43	37	(14)
Poor concentration	19 (76)	19 (76)	(0)	28	28	(0)
Numbness	18 (72)	17 (68)	(6)	35	30	(14)
Heavy head	17 (68)	17 (68)	(0)	31	29	(9)
Anxiety	17 (68)	17 (68)	(0)	31	28	(10)
Dyspnea	16 (64)	16 (64)	(0)	30	25	(17)
Chest tightness	14 (56)	16 (64)	(-14)	29	25	(14)
Palpitation	13 (52)	12 (48)	(8)	21	17	(19)
Anorexia	13 (52)	15 (60)	(-15)	23	26	(-13)
Cold sweating	13 (52)	10 (40)	(30)	25	16	(36)
Insomnia	13 (52)	10 (40)	(30)	23	19	(17)
Tinnitus	12 (48)	6 (24)	(50)	23	11	(52)
Poor libido	11 (44)	13 (52)	(-18)	25	23	(8)
Nausea	11 (44)	11 (44)	(0)	17	17	(0)
Constipation	11 (44)	13 (52)	(-18)	18	21	(-17)
Near-syncope	7 (28)	3 (12)	(57)	10	4	(60)
Syncope	3 (12)	1 (4)	(67)	6	1	(83)
Total	315	297		590	496	
Improvement						
by event		6 %			16 %	
by case		60 %			76 %	

(mean arterial pressure)이 60mmHg 미만인 경우라고 정의하였으며 McCall³⁾등은 평균동맥압이 정상시보다 30mmHg 이상 떨어지는 경우라고 정의하는 등 진단기준이 다양하다.

저혈압은 발생원인에 따라 본태성과 이차성으로 나뉘며, 발병경과에 따라서 급성, 만성 그리고 일과성으로 분류된다. 본태성 저혈압인 경우 불명한 기능적 변화에 의하여 발생하며, 이차성 저혈압은 급성심근경색, 확장형심근증, 부정맥, 출혈, 패혈증, 갑상선기능저하증, Sheehan 증후군, Addison병 등의 원인으로 발생한다. 일과성 저혈압에는 기립성 저혈압이 해당된다. 일반적으로 기립성 저혈압이란 누운자세에서 기립 자세로 바꿀 때 수축기압이 20 mmHg 이상 또는 확장기압이 10mmHg 이상 떨어지는 경우를 말하나⁴⁾ 본多是 자각증상, 혈압, 심박수 등을 종합하여 기립성저혈압의 판정기준을

제시한 바 있다⁵⁾. 기립성 저혈압은 압력수용체의 감수성이 감소하여 원심성 교감신경 자극이 억제되어 발생한다.

저혈압의 증상으로는 피로, 어지럼, 두통, 눈앞이 캄캄하고, 아침에 일어나기 싫고, 위장장애, 창백 등 증상이 다양하여 심한경우 실신하는 수도 있다. 저자들의 경우 10대 증상은 Table 3과 같았으며 실신의 진단에는 tilting test⁶⁾와 electrophysiologic study(EPS), standing time 측정⁷⁾ 등이 있다.

저혈압 치료로 비약물요법으로는 과로를 피하고 적당한 운동량을 유지시키며, 기립성 저혈압인 경우 누었다가 또는 앉아있다 일어날 때 무릎을 굽히면서 일어나게 권하며, 장시간 서있는 것을 피하도록 한다. 식사요법으로는 심장질환이 없는 것을 확인한 후 염분섭취를 하루 150mmol 이상 권장한다⁸⁾. 약물요법으로는 혈관에서 norepinephrine 수용체를

홍분시키고 체액을 증가시켜 혈압을 상승시키는 fludrocortisone과 선택적으로 아드레날린성 α_1 -수용체에 작용하는 약물이 사용되어 왔다. α_1 -수용체 작동제로서 저혈압 치료에 쓰이는 약물로는 phenylephrine과 methoxamine이 있다⁹⁾. Phenylephrine은 경구투여도 가능하나, 흡수가 불규칙하며, 대량으로 투여할 경우 β_1 -수용체 흥분작용이 나타난다¹⁰⁾. Methoxamine은 경구투여가 불가능하며, 대량으로는 β_1 -수용체 봉쇄작용이 나타난다.

저자들은 아드레날린성 α_1 -수용체에 선택적으로 작용하는 약물로서 최근에 개발된 gepefrin을 저혈압 환자에게 하루 60mg씩 4주간 경구투여하였다. Gepefrin 투약 1주후 부터 좌위 수축기혈압은 유의하게 상승되었으며, 4주간의 관찰 기간동안 지속되었다. 그러나 와위, 입위혈압에는 유의한 변동이 없었다. Boehm¹¹⁾ 등은 15명의 저혈압환자를 대상으로 tilting test 전후의 혈압, 맥박, 증상 등의 변동을 교차시험으로 비교하여 30mg의 gepefrin이 amphetyn 보다 우월함을 보고하였는 바 이때 수축기압 7mmHg 상승, 확장기압 1.6mmHg 상승을 보였으며 증상호전은 9%였다고 하였다. Kandziora¹²⁾는 gepefrin을 30mg씩 1일 2회 4주간 투여한 139명을 평가하여 수축기압은 85%에서 와위에서 1주에 11, 4주에 13.9mmHg 증가하였으며 확장기압은 1주에 3.3mmHg, 4주에 3.4mmHg 증가하였고 맥압은 75%에서 1주에 7.7, 4주에 10.5mmHg 증가하였으나 심박수의 변동은 유의하지 않았다고 하였다. 요약하면 gepefrin 투여로 임상증상의 개선은 저명하였으며 수축기압과 맥압은 상승, 심박수는 변동이 없었고 혈중 Na^+ 는 정상화하는 경향을 보였다.

또 gepefrin의 다시설시험¹³⁾에서는 186명의 환자에게 15mg을 1일 2회로 4주간 투여하여 수축기압은 94에서 101mmHg로, 확장기압은 75에서 81mmHg로 증가하였으며 심박수는 변동이 없었다. 저혈압증상은 어지러움증이 90%, 피로감은 76%, 두통은 54%에서 소실하였으며 기립시 맥압이 안정화되었다고 하였다. Lossnitzer¹⁴⁾는 7명의 기립성조절장애 환자에서 tilting table을 이용하여 각종 약제 투여후 평균동맥압의 변동을 입위 30초에서 측정함과 저혈압 회복능은 대조군의 84%에 비하여 etilefrin 80%, norfenefrin 88%, gepefrin 94%라고

하였다.

저자들의 성적은 자각증상의 호전은 빈도에 있어서는 60%에서, 중증도로는 76%에서 개선됨을 볼 수 있었으며 혈압에 있어서는 경미하기는 하나 수축기압은 좌위에서 1주에 5%, 2주에 3% 그리고 4주에 2% 상승하였다. 다른 연구자들의 성적은 입위에서의 혈압강하를 억제한다고 했으나 저자들의 성적에서는 관찰할 수 없었다.

약물로 인한 심박수의 변화는 좌위, 와위, 조기 입위, 만기입위에서 모두 유의한 변화가 없었다. 일부 대상에서 시행한 심전도상 T_{II} 파고는 63%에서, 심초음파검사상 좌실구출률은 50%에서 증가하였다. 부작용으로는 연변과 오심이 각각 1예씩 있었으나 약물을 중단할 정도는 아니었다. 환자일부에서 시행한 검사실소견은 투약전후 모두 정상 범위내였다.

향후 gepefrin 용량을 증가시키고 더 많은 예를 포함한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

Gepefrin은 선택적으로 아드레날린성 α_1 -수용체를 흥분시키는 약물로서 혈압을 상승시킨다. 저자들은 저혈압 환자에 대한 gepefrin의 임상효과와 안전성에 대하여 검토하였다.

방 법 :

30명의 저혈압 환자를 대상으로 하루 gepefrin 60mg을 4주간 경구 투여하고 혈압 및 심박수의 변화, 증상개선 및 부작용을 관찰하였다.

결 과 :

1) 좌위 수축기압이 투약전 98mmHg에서 투약 1주후 103mmHg, 2주후 101mmHg, 4주후 100mmHg으로 경미하나 유의있게 증가하였으며($p < 0.05$) 승압률은 60%였다.

2) 자각증상은 빈도에 있어서는 평균 6%의 감소를 60%의 환자에서 볼 수 있었고 중증도에 있어서는 평균 16%의 감소를 76%의 환자에서 관찰할 수 있었다.

3) 체위에 따른 심박수의 변동은 유의하지 않았다.

4) 부작용으로는 1명에서 연변, 또 다른 1명에서

오심을 보여 93 %의 안전성을 보였다.

5) 임상효과와 부작용을 감안한 전반 유용도는 70%였다.

결 론 :

이상의 결과로 보아 저혈압 환자에게 하루 60 mg의 gepefrin 경구투여는 좌위 수축기압의 정도의 상승효과와 중등도의 저혈압 증상 개선으로 삶의 질의 향상을 기할 수 있다고 생각된다.

References

- 1) Pemberton J : Does constitutional hypotension exist ? *Br Med J* 298 : 660-662, 1989
- 2) Parrillo : Shock, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed, Isselbacher KJ, et al(eds), p187-193, New York, McGraw-Hill, 1994
- 3) McCall D, O'Rourke RA : Hypotension and cardiogenic shock, in *Medicine Stein JH(eds)*, p97-108, Boston, Little & Brown, 1990
- 4) Schatz IJ : Orthostatic hypotension II, Clinical diagnosis, testing and treatment. *Arch Intern Med* 144 : 1037-1341, 1984
- 5) 本多和雄 : 起立性低血壓, p11-17, 東京, 北隆館, 1980
- 6) 윤호중 · 양종록 · 정옥성의 5인 : Head-up tilt test로 진단된 혈관미주신경 실신 치험 1예. *대한내과 학회잡지* 43 : 100-105, 1992
- 7) Kapoor WN : Evaluation and management of the patient with syncope. *JAMA* 268 : 2553-2560, 1992
- 8) Onrot J, Goldberg MR, Hollister AS, et al : Management of chronic orthostatic hypotension. *Am J Med* 80 : 454-464, 1986
- 9) Hoffman BB, Lefkowitz : Catecholamines and sympathomimetic drugs, in *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th Ed, p187-220, Gilman AG, NY, Pergamon, 1991
- 10) 木川田隆一 : 低血壓クリニック, p113, 東京, 新興醫學出版, 1981
- 11) Boehm H : Cross-over study comparing gepefrin and Amphedyn in patients with orthostatic adjustment disorders, *Manufacturer's file*, 1978
- 12) Kandziora J, Strugala J, Schmetkamp P, et al : Treatment of hypotensive circulatory regulation disorders with gepefrin hydrogen tartrate, in *manufacturer's file*, 1979
- 13) Multicenter trial group : the treatment of hypotension with H4364, in *manufacturer's file*
- 14) Lossnitzer VK, Gab J : Comparative studies on the tilting table with antihypotensive sympathomimetic drugs. *Fortsch Med* 98 : 1133-1135, 1980