

Arotinolol(Almarl®)의 강압효과에 대한 임상적 고찰

한양대학교 의과대학 내과학교실

성인경 · 유병무 · 김정현 · 임헌길 · 이방헌 · 이정균

= Abstract =

A Clinical Study on the Antihypertensive Effects of Arotinolol(Almarl)

In Kyung Sung, M.D., Byung Moo Yoo, M.D., Jeong Hyun Kim, M.D.,
Heon Kil Lim, M.D., Bang Hun Lee, M.D., Chung Kyun Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University

Arotinolol, a new alpha and beta blocking agent, was administered orally in 32 hypertensive patients for 8 weeks in order to evaluate the antihypertensive effects and side effects. The doses were from 20mg to 30mg a day. The serum chemistries and chest X-ray were taken before and after Arotinolol administration.

The results were as follows :

1) Blood pressure which was measured in sitting, supine and standing position was $176.37 \pm 4.73/116.54 \pm 4.34$, $170.14 \pm 5.35/103.12 \pm 3.67$, $156.37 \pm 7.54/104.31 \pm 3.34$ mmHg in control and $144.63 \pm 2.78/94.41 \pm 2.87$, $146.47 \pm 5.41/89.12 \pm 4.34$, $140.71 \pm 4.47/89.73 \pm 3.71$ mmHg in the treatment group. The differences between both blood pressure were statistically significant ($P < 0.001$).

2) There was no significant change in pulse rate before and after medication.

3) There was no significant change in the laboratory findings such as CTR, GOT, GPT, alkaline phosphatase, CPK, creatinine, BUN, uric acid, cholesterol, fasting blood sugar and triglyceride before and after treatment.

4) The side effects of arotinolol were observed in 6 of 32 cases (18.7%), which were not required discontinuing the medication or decreasing the dose.

KEY WORDS : Arotinolol · Hypertension.

서 론

최근 다양한 고혈압 치료제가 개발되어 고혈압 환자의 병태에 따라 사용되고 있다. 그중 이뇨제와 beta 차단제는 초치료 선택약으로 그 안정성과 적절한 치료 효과로 자주 사용되는 약제이다.

이러한 고혈압 치료제로써 beta 차단제는 1964년

Prichard 등^{1,2)}이 실질적인 최초의 beta 차단제인 Propranolol의 강압효과를 보고 한 후, beta 차단제의 이점을 보강하고 혹은 그 작용을 강하게 하는 여러 연구를 시행하여, 여러가지 다른 성상을 갖는 beta 차단제가 많이 보고되었다. 그 중에서 alpha 차단작용을 동시에 가지고 있는 beta 차단제는 여러 부작용 때문에 임상에서 이용하기에는 많은

제약이 있었다. 그러나 최근 활발한 연구가 진행되어 alpha 차단작용과 beta 차단작용의 비율이 다른 약제가 개발되었는데 이는 beta 차단작용에 비해, 어느 정도의 alpha 차단작용은 beta 차단작용에 의한 강압효과를 증가시키고, 동시에 beta 차단작용에 의한 부작용 발생을 감소시켜 안전하고 효과적인 고혈압 치료제라고 한다.

이에 저자들은 고혈압 치료에 있어서 최근 일본에서 개발된 alpha, beta 차단제의 일종인 arotinolol의 유용성, 안전성을 검토하여, 임상적 적용의의를 확인하고자 임상 관찰을 시행하였다.

대상 및 방법

고혈압 환자로서 1) 안정된 상태에서 세번 측정된 혈압이 앉은 자세에서 수축기 160mmHg, 확장기 95mmHg 이상이며 2) 30세에서 79세 사이의 연령이고 3) 10주간 추적관찰이 가능하고 4) 본 임상 관찰에 동의한 환자를 대상으로 하였다. 한편 1) 이차성 및 중증 고혈압 환자(확장기 혈압이 120 mmHg이상) 2) 심근경색 및 허혈성 심부전증의 기왕력이 있는 경우 3) 고도의 서맥(55회 1분이하), 방실 차단 및 동방 차단이 있는 경우 4) 만성 호흡기 질환이 있는 경우 5) 중증 간, 신기능 장애가 있는 경우 6) insulin 및 경구 혈당강하제 투여를 받고 있는 당뇨병 환자 7) 임신하였거나 수유중인 여성환자 8) 그외 임상대상으로 부적합하다고 판단되는 환자는 관찰대상에서 제외하였다.

관찰대상 환자들은 1989년 3월부터 1990년 3월까지 한양대학병원 내과에 내원하여 고혈압으로 진단받은 환자 32명을 대상으로 하였다. 총 32명 환자 중 남자 10예, 여자 22예 였으며, 연령분포 및 각종 환자 배경의 특이사항은 Table 1과 같았다.

약제 투여전 2주간의 관찰기간은 placebo를 투여하고, 그 이후 arotinolol이 20mg을 1일 2회 나누어 아침과 저녁에 복용을 원칙으로 하였으며, 4주후 효과가 불충분하고 부작용이 없을때는 1일 30mg까지 증량하였다. 도중 부작용이 출현한 경우는 주치의의 판단에 의해 5~10mg를 감량하였다. 그리고 강압효과 판정에 영향을 준다고 생각

Table 1. Classification of patient

Sex	male	10
	female	12
Age(year)	30~39	4
	40~49	6
	50~59	14
	60~69	7
	70~79	1
Complication	yes	17
	no	15
Past history	yes	22
	no	10
Severity	WHO classification I	12
	II	20
	III	0
Duration of hypertension	<1year	5
	<10year	15
	>10year	5
	unknown	7
Previous antihypertensive drug	yes	12
	no	20

하는 약제는 시험기간 중 병용을 금했다.

혈압, 맥박수는 관찰기간 및 투약 중 2주마다 외래로 내원하여 앉은 자세, 누운 자세, 선 자세에서 측정하였는데 각각 5분간의 간격으로 안정후 측정하였다. 확장기 혈압은 korotkoff음의 제5단계 점을 기준으로 하였다.

임상 검사는 관찰기간과 arotinolol투여 종료시 시행하였다. 임상 검사로는 혈액 생화학 검사 즉, GOT, GPT, alkaline phosphatase, CPK, creatinine, BUN, uric acid, triglyceride, fasting blood sugar, cholesterol를 측정하였고, CTR(cardiothoracic ratio)은 흉부 X선상에서 구하였다.

임상적 부작용은 두통, 현훈, 기립성 저혈압, 무력, 마비감, 부증, 식욕부진, 변비, 복통, 발진, 졸리움, 불면 등에 대해 주치의가 문진으로 관찰기 및 치료 중, 치료 종료후 조사하였다.

관찰 항목의 통계학적 처리는 student-t 분포에 의거하였다.

Table 2. Clanges in arterial blood pressure and pulse rate after arotinolol oral administration for 8 weeks

		BP(mmHg)		Pulse rate(/min)
		SBP	DBP	
Sitting	Control	176.37 ± 4.73	116.54 ± 4.34	78.74 ± 2.54
	After treatment	144.63 ± 2.78	94.41 ± 2.87	73.12 ± 1.72
Supine	Control	170.14 ± 5.35	103.12 ± 3.67	76.84 ± 1.64
	After treatment	146.47 ± 5.41	89.12 ± 4.34	73.84 ± 1.62
Sitting	Control	156.37 ± 7.54	104.31 ± 3.34	74.82 ± 1.86
	After treatment	140.71 ± 4.47	89.73 ± 3.71	72.27 ± 1.82

SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure.

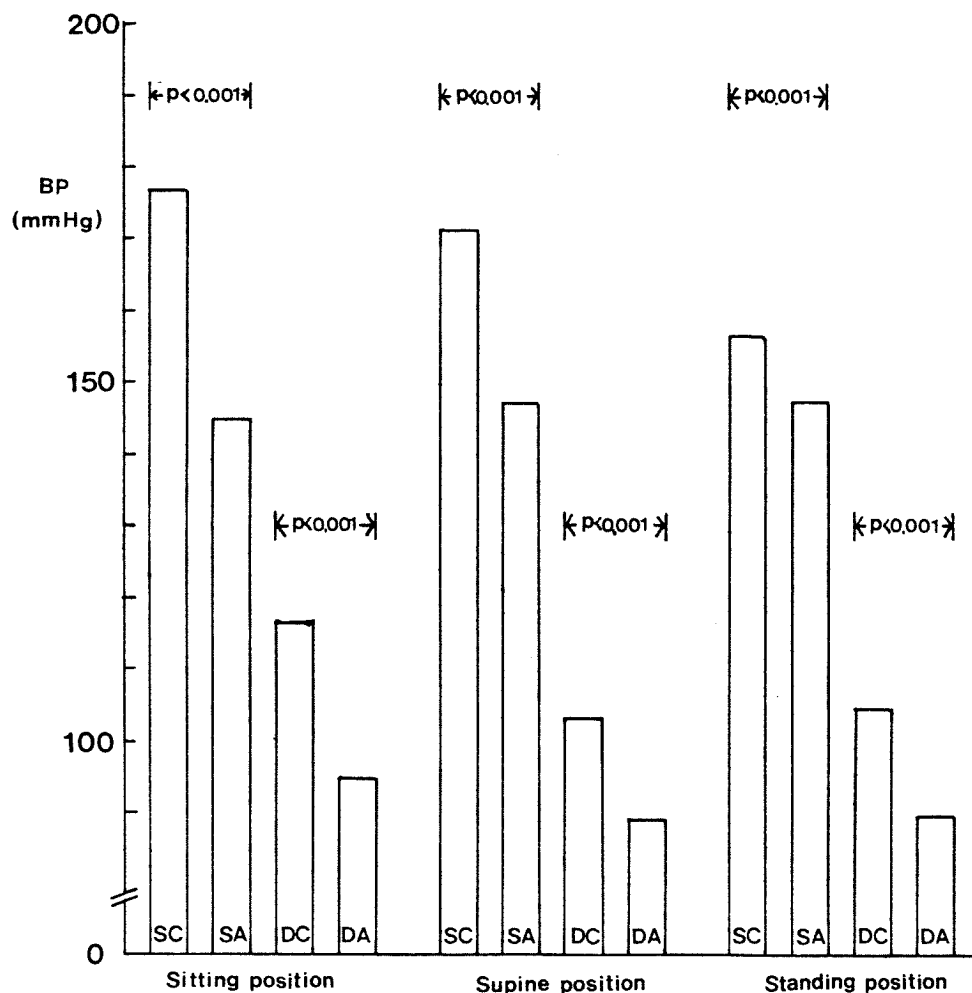


Fig. 1. Changes in blood pressure after arotinolol administration.

SC : systolic blood pressure of control.

DC : diastolic blood pressure of control.

SA : systolic blood pressure after arotinolol.

DA : diastolic blood pressure after arotinolol.

관찰 성적

앉은 자세에서, arotinolol의 투여 전 평균 수축기 혈압은 $176.37 \pm 4.73 \text{ mmHg}$ 이었고, 8주간 약물투여 후의 평균 수축기 혈압은 $144.63 \pm 2.78 \text{ mmHg}$ 로 유의한($P < 0.001$) 혈압감소가 있었다. 그리고 평균 확장기 혈압도 각각 $116.54 \pm 4.34 \text{ mmHg}$, $94.41 \pm 2.87 \text{ mmHg}$ 로 역시 유의한($P < 0.001$) 혈압 감소가 있었다. 그러나 맥박은 각각 분당 78.74 ± 2.54 회, 73.12 ± 1.72 회로 유의한 감소는 없었다. 누운 자세에서 혈압 변화는 평균 수축기 혈압이 $170.14 \pm 5.35 \text{ mmHg}$ 에서 $146.47 \pm 5.41 \text{ mmHg}$ 로, 평균 확장기 혈압은 $103.12 \pm 3.67 \text{ mmHg}$ 에서 $89.12 \pm 4.34 \text{ mmHg}$ 로 모두 유의한($P < 0.001$) 하강을 보였으나, 맥박의

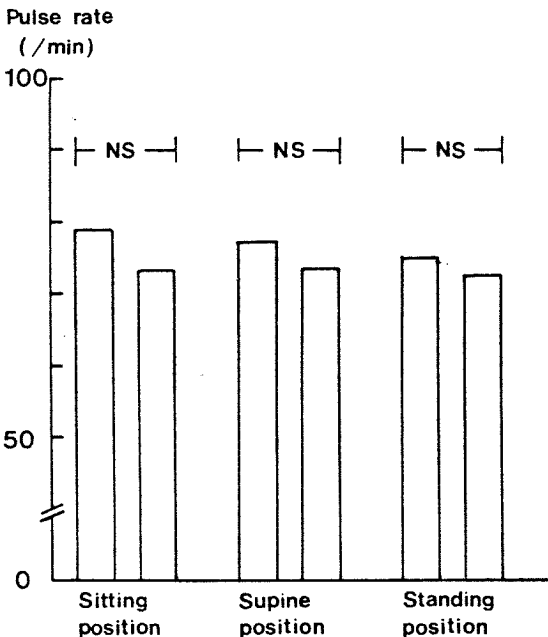


Fig. 2. Change in pulse rate after arotinolol administration.

NS : not significant.

Table 4. Antihypertensive effects by arotinolol administration at sitting position.

	Decrease in BP	
	Systolic(%)	Diastolic(%)
Marked	17(53.1)	18(55.9)
Moderate	9(28.1)	8(25.0)
Mild	6(18.0)	4(6.2)
No change		2(3.1)

BP : blood pressure.

변화는 분당 76.84 ± 1.64 회, 73.84 ± 1.62 회로 유의한 감소는 없었다. 또한 선 자세에서는, 평균 수축기 혈압은 $156.37 \pm 7.54 \text{ mmHg}$ 에서 $140.71 \pm 4.47 \text{ mmHg}$ 로, 평균 확장기 압력은 $104.31 \pm 3.34 \text{ mmHg}$ 에서 $89.73 \pm 3.71 \text{ mmHg}$ 로 유의하게($P < 0.001$) 감소하였으나, 맥박은 역시 유의한 감소가 없었다(Table 2, Fig. 1, Fig. 2).

강압효과를 Table 3의 기준에 의해 관찰한 결과 수축기 혈압은 81.2%, 확장기 혈압은 80.9%에서 중등도 이상의 하강을 보였다(Table 4).

흉부 X선의 CTR 및 GOT, GPT, alkaline phosphatase, CPK, creatinine, BUN, uric acid, triglyceride, fasting blood sugar, cholesterol의 소견은 투약 전, 후의 검사에서 유의한 변화를 볼 수 없었다(Table 5).

투약 중 부작용은 32명의 환자 중 6명에서(18.7%)에서 관찰되었으며, 두통 2예, 현훈 1예, 무력 1예, 경한 복통 1예 및 졸리움 1예로, 이로 인해 투약을 중지하거나, 용량을 감소시킨 예없이 투약을 지속할 수 있었다(Table 6).

고 안

Beta차단제는 고혈압, 협심증 및 심부정맥 등의

Table 3. Classification of antihypertensive effect by arotinolol administration

BP(mmHg)	Decrease in BP			No change
	Marked	Moderate	Mild	
Systolic	30	20~29	10~19	± 9
Diastolic	15	10~14	5~ 9	± 4

BP : blood pressure.

Table 5. Changes in laboratory findings

	Before treatment	After treatment	P value
CTR(%)	49.4 ± 0.8	50.2 ± 1.8	NS
GOT(U/L)	27.4 ± 2.5	27.7 ± 1.4	NS
GPT(U/L)	29.2 ± 1.9	30.1 ± 1.6	NS
AL-P(IU/L)	45.7 ± 9.8	48.4 ± 10.6	NS
CPK(U/ml)	43.2 ± 10.2	37.1 ± 8.3	NS
Cr(mg %)	1.21 ± 0.27	1.45 ± 0.31	NS
BUN(mg %)	19.2 ± 0.9	18.9 ± 0.7	NS
uric acid(mg %)	4.27 ± 1.11	4.47 ± 2.20	NS
cholesterol(mg %)	189.2 ± 16.4	185.7 ± 10.7	NS
FBS(mg %)	94.7 ± 8.2	98.7 ± 9.4	NS
TG(mg %)	120.3 ± 11.5	125.4 ± 9.8	NS

CTR : Cardiothoracic ratio, AL-P : alkaline phosphatase, Cr : creatinine, FBS : fasting blood sugar, TG : triglyceride, NS : non significant.

Table 6. Adverse reactions of arotinolol

Headache	2
Dizziness	1
Dizziness on standing up	0
Fatigue	1
Numbness of limbs	0
Edema	0
Anorexia	0
Constipation	0
Abdominal pain	1
Rash	0
Sleepiness	1
Insomnia	0
Total	6(18.7%)

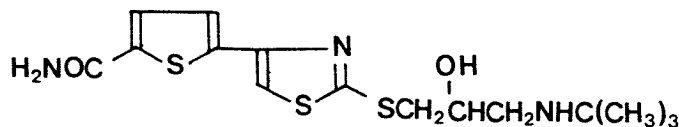
심혈관 질환에 널리 사용하고 있는 매우 유용한 약제이다³⁾.

Beta차단제는 차단되는 수용체에 따라, beta-1 및 beta-2 수용체 모두를 차단하는 비선택적 beta 차단제와, 심장의 beta-1 수용체만 선택적으로 차단하는 beta 차단제로 크게 나눌 수 있다. propranolol은 현재도 유용하게 사용되고 있는 최초의 beta 차단제이자 비선택적 beta 차단제의 대표적 약제로, 그 이후 장·단점을 보완하기 위해 여러 약제가 많이 개발되어 왔다. 비선택적 beta 차단제의 불필요한 beta-2 차단 작용 때문에 일어나는 부작용을 없애기 위해 선택적 beta-1차단제를 임상에 응용하려는 연구가 많이 이루어져 왔는데, 유럽 지역

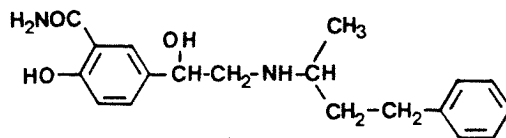
에서 주로 사용되는 practolol이 최초 약이며 그외 metoprolol, atenolol, acenbutolol 등이 개발되어 사용되고 있다. 그러나 이러한 약제도 절대적인 beta-1 선택적 차단제는 아니므로 과량을 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다. 그리고 beta 차단제는 그 약리작용상 심박출량 및 맥박수를 감소시키고, 탄수화물 및 지질대사에 변화를 일으킬 수 있다고 한다⁴⁾.

한편, alpha 차단제도 고혈압 치료제로 유용히 사용되는 약물로, 그 대표적 약제는 alpha-1 선택적 차단제인 prazosin이다. Prazosin은 비선택적 alpha 차단제인 phenoxybenzamine, phentolamine에 비해 변맥 및 다른 부작용의 정도는 경미하며 전부하 및 후부하를 모두 감소시켜 beta 차단제와는 달리 심부전증이 있는 경우에도 유용히 사용할 수 있다고 한다. 그리고 탄수화물 및 지질대사에도 큰 영향을 미치지 않는다고 한다⁵⁾. 그러나 prazosin의 중요한 부작용인 실신상태까지 이르게 할 수 있는 기립성 저혈압은 특히 노인에서 큰 문제로 남아 있다.

최근 이러한 alpha 차단제 및 beta 차단제의 장·단점을 상호보완할 수 있는 alpha, beta차단 작용을 동시에 가지고 있는 alpha, beta 차단제가 개발되어 이용되고 있다. alpha, beta 차단제는 beta 차단효과에 의한 심박출량 및 맥박수 감소 및 상대적인 alpha 흥분으로 말초저항이 증가하는 것을 alpha 차단작용으로 그 작용을 상쇄시켜, 심박출량이나



Arotinolol



Labetalol

Fig. 3. Chemical structure of arotinolol and labetalol.

맥박수에 거의 영향을 주지 않고, 말초저항을 증가시키지 않음으로서 타 beta 차단제에 비해 안전하고 효과가 빨리 일어나며, 강압효과도 큰 장점이 있다고 한다⁶⁾.

이러한 alpha, beta 차단제 중 먼저 소개된 labetalol은 구미 여러 지역에서 사용되고 있으며 그 구조식은 Fig. 3과 같다. 이는 1976년 prichard 등⁷⁾ 및 여러 임상실험에서 안정된 강압제로 보고되고 있으며, 국내에서는 박등⁸⁾에 의해서도 보고된 바 있다. Labetalol은 propranolol과 같은 비선택적 beta 차단제이면서, 동시에 prazosin과 같은 선택적 alpha-1 차단효과도 갖고 있으며, 그 차단효과는 alpha : beta가 1 : 3 정도라고 한다. 그리고 미약한 beta-2 흥분작용도 있어 혈관확장 작용도 가지고 있다고 한다⁹⁾¹⁰⁾. 그래서 이는 심박수나 심박출량에는 거의 영향을 주지 않고, 말초저항을 오히려 저하시켜 효과적인 강압효과를 나타낸다고 한다^{11, 12)}.

본 임상연구에서 채택한 arotinolol은 최근 일본에서 개발된 제제로 그 구조식은 Fig. 3과 같다. 이 arotinolol은 alpha : beta 차단효과가 1 : 8 정도이며, 그 혈중반감기는 약 7시간으로 타 beta 차단제에 비해 비교적 긴편이라고 한다¹³⁾. 그리고 labetalol에 비해, alpha 차단효과가 beta 차단효과에 비해 상대적으로 약하기 때문에 심박출량은 감소되고, 말초혈관저항은 증가시키지 않는 상태

에서 안정된 강압의 효과를 보고하고 있다¹⁴⁾¹⁵⁾. 국내의 이등¹⁶⁾의 보고에 의해서도 약 4주간 약물투여에도 불구하고, 수축기 및 확장기 혈압이 유의하게 감소하였다고 하며, 투약을 중단할 정도의 부작용은 없는 안정된 혈압강하제라고 하였다.

본 임상실험의 결과에서도 수축기 및 이완기 혈압이 유의하게 감소하였으며, Table 5에서와 같이 각종 검사상에서 유의할 변화가 없었다. 그리고 부작용도 두통, 현훈, 무력, 미약한 복통 및 졸리움 등이 있었으나, 그 정도는 미미하였고 투약을 중지할 필요는 없었다.

본 실험결과를 보면, 비록 8주간의 짧은 치료기간이었지만, arotinolol의 강압효과 및 안전도는 만족할만 했으며, 추후 장기간의 기간을 두고 강압효과, 부작용, 혈액내 지질변화 및 각 장기에 미치는 영향을 추적관찰하여야 할 것으로 사료된다.

결 론

본태성 고혈압 환자 32명을 대상으로 arotinolol 20mg에서 30mg을 1일 2회 분복하여, 8주간 투여한 후 강압효과 및 부작용을 검토하여 다음의 결과를 얻었다.

1) Arotinolol 투여전, 앉은 자세, 누운 자세 및 선 자세에서 혈압은 각각, $176.37 \pm 4.73/116.54 \pm 4$.

34, $170.14 \pm 5.35/103.12 \pm 3.67$, $156.37 \pm 7.54/104.31 \pm 3.34$ mmHg 이었는데, 투여 8주후 혈압은 각각 $144.63 \pm 2.78/94.41 \pm 2.87$, $146.47 \pm 5.41/89.12 \pm 4.34$, $140.71 \pm 4.47/89.73 \pm 3.71$ mmHg로 유의한 강압의 효과를 보였다. 앉은 자세에서 측정된 혈압의 변화는, 중등도 이상의 수축기 혈압 하강은 81.2%, 이완기 혈압 하강은 80.9%에서 관찰할 수 있었다.

2) 약물 투여 전 맥박수는 앉은 자세, 누운 자세 및 선 자세에서 각각 분당 78.74 ± 2.54 , 76.84 ± 1.64 , 74.82 ± 1.86 회로, 투약후 73.12 ± 1.72 , 73.84 ± 1.62 , 72.27 ± 1.82 회에 비해 유의한 변화는 없었다.

3) 투약 전후 CTR 및 GOT, GPT alkaline phosphatase, CPK, creatinine, BUN, uric acid, triglyceride, fasting blood sugar, cholesterol 등은 유의한 변화가 없었다.

4) 투약중 부작용은 6예(18.7%)에서 있었는데, 이로 인해 치료를 중단하거나 감량할 정도는 아니었다.

References

- 1) Prichard BNC, Gilliam PMS : *The use of propranolol(Inderal) in the treatment of hypertension. Br Med J 2 : 275, 1964*
- 2) Prichard BNC, Gilliam PMS : *Treatment of hypertension with propranolol. Br Med J 1 : 7, 1969*
- 3) Ablad B, Carlsson B, Carlsson E, Dahlof C, EK L, Hultberg E : *Cardiac effects of beta-adrenergic antagonists. Adv Cardiol 12 : 290-302, 1974*
- 4) Day DL, Simpson N, Metcalfe J : *Metabolic consequences of atenolol and propranolol in treatment of essential hypertension. Br Med J 1 : 77-80, 1979*
- 5) Takabatake T, Ohta H, Maekawa M : *Effects of long term prazosin therapy on lipoprotein metabolism in hypertensive patients. Am J Med 76(24) : 113-124, 1984*
- 6) Collier JG, Dawney NAH, Nachev CH and Robinson BF : *Clinical investigation of an antagonist at alpha and beta adrenoceptors. Br J Pharmacol 44 : 293, 1972*
- 7) Prichard BNC, Boakes AJ : *Labetalol in long term treatment of hypertension. Br J Clin Pharmacol 3 (suppl) : 743-750, 1976*
- 8) 박현학 · 고행일 · 유원상 : *Labetalol의 본태성 고혈압에 대한 임상효과. 인제의학 3 : 53-57, 1982*
- 9) Baum T, Sybertz EJ : *Pharmacology of labetalol in experimental animals. Am J Med 17 : 15-23, 1983*
- 10) Brittain RT, Levy GP : *A review of the animal pharmacology of labetalol, a combined alpha and beta adrenoceptor locking drug. Br J Pharmacol 8(suppl) : 681-694, 1976*
- 11) Bloomfield SS, Lucas CP, Gantt CL, Poland MP, Meda Kovic M : *Step II treatment with labetalol for essential hypertension. Am J Med 17 : 81-86, 1983*
- 12) Davidov ME, Moir GD, Poland MP, Maloy J, Medakovic M : *Monotherapy with labetalol in the treatment of mild hypertension : A double blind study. Am J Med 17 : 47-53, 1983*
- 13) Takekoshi N, Murakami E, Murakami H : *Studies on concurrent alpha and beta adrenoceptor blocking action of S-596(Arotinolol). Jpn Heart J 24 : 925, 1983*
- 14) Tsukiyama H : *Hemodynamic effects of the alpha, beta blocker arotinolol and the alpha blockers bunazocin(E 643) and prazosin in essential hypertension. Jpn J Clin Pharmacol 15(2) : 341, 1984*
- 15) Ikada M : *Clinical effects of arotinolol(S-596) on essential hypertension. Clinical Report 19 : 695, 1985*
- 16) 이충섭 · 김정은 · 장현철 · 박광성 · 강성귀 : *본태성 고혈압증에 대한 Arotinolol(S-596)의 강압효과. 순환기 19 : 325-331, 1989*