1~2기 본태성 고혈압 환자들에서 카르베딜롤 대 아테놀올의 항고혈압효과를 평가하기 위한 무작위, 이중맹검 임상시험

서울대학교 의과대학 내과학교실, 경인여자전문대학교 간호학과*
최영진 · 이명묵 · 최성준 · 최현석 · 이무용 · 채인호 · 김효수 · 손대원
김철호 · 오병희 · 박영배 · 최윤식 · 이영우 · 이홍자*

= Abstract =

A Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Determine the Efficacy of Carvedilol vs. Atenolol in Patients with Stage 1 to 2 Essential Hypertension

Young-Jin Choi, M.D., Myoung-Mook Lee, M.D., Seong-Jun Choe, M.D., Hyun-Suk Choi, M.D., Moo-Yong Lee, M.D., In-Ho Chae, M.D., Hyo-Soo Kim, M.D., Dae-Won Sohn, M.D., Cheol-Ho Kim, M.D., Byung-Hee Oh, M.D., Young-Bae Park, M.D., Yun-Shik Choi, M.D., Young-Woo Lee, M.D., Hong-Ja Lee, R.N.*

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Nursing, Kyungin Women's College, Seoul, Korea*

Background : Carvedilol, an antihypertensive agent with β-blocking and vasodilating properties, has been demonstrated to be effective in reducing blood pressure. The purpose of this study is to compare the antihypertensive efficacy, safety and tolerability of carvedilol and atenolol in patients with stage 1 to 2 essential hypertension.

Methods : In this double-blind, double-dummy, randomized, parallel study, the efficacy, safety and tolerability of once-daily carvedilol versus once-daily atenolol were evaluated in 58 patients for 8 weeks with stage 1 -2 hypertension. If mean peak sitting diastolic blood pressure was equal to or greater than 90mmHg after a 4 week treatment period, the dosage for both study drugs were doubled until the end of study.

Results : Data from 58 of 73 patients who completed the study were eligible for perprotocol analysis. At 4 weeks post treatment commencement, mean reductions in peak sitting diastolic blood pressure were 13.9mmHg(95% confidence interval 17.1 -11.4) with 25mg carvedilol and 13.6mmHg (95% confidence interval 16.8 -10.3) with 50mg atenolol. After the 8 week treatment period with dose titration, mean reductions in peak sitting diastolic blood pressure were 14.7mmHg(95%

교신저자 : 최영진, 110 - 744 서울 종로구 연건동 28 전화) (02) 760 - 3756, 전송) (02) 760 - 3757

confidence interval 17.8 -11.6) with 50mg carvedilol and 13.6mmHg(95% confidence interval 17.3 - 9.9) with 100mg atenolol. There were no statistically significant differences between the two treatments in the percentage of patients achieving a normalized blood pressure or in the degree of change in mean peak sitting diastolic blood pressure. Safety profiles were similar between treatments. One patient withdrew due to severe bradycardia development during the second week of treatment with atenolol.

Conclusion：In patients with mild to moderate hypertension, there were no significant differences between the efficacy of carvedilol or atenolol with regard to antihypertensive effect. Both carvedilol and atenolol were well tolerated with similar safety profiles.

KEY WORDS：Hypertension · Carvedilol.

서 론

고혈압의 치료에 있어서 식이요법과 생활습관의 변화가 중요하나 다수의 환자에서 약물요법을 필요로 하며, 최근 발표된 고혈압의 발견, 평가 및 치료에 관한 합동위원회의 제6차 보고(JNC VI)[1]에서는 특별히 다른 약제를 사용할 상황이 아니면 β - 차단제나 이뇨제를 사용하도록 권장하였다. 카르베딜롤은 β - 차단 작용과 혈관확장작용을 동시에 발휘하는 제제로서 기존의 β - 차단제가 단일제제로서 쓰일 경우 생기는 제반 부작용들을 상쇄시킴으로써 치료효과를 높이고자 개발된 약제이다. 본 연구의 목적은 1 2기 고혈압 환자에게서 카르베딜롤과 β - 차단제인 아테놀올을 1일 1회 투여한 후, 두 약물의 혈압 강하 효과 및 안전성과 내약성을 비교하기 위함이다.

연구대상 및 방법

1. 연구 계획

본 연구는 고혈압 환자에서 1일 1회 카르베딜롤(25mg, 4주후 혈압강하효과가 없는 경우 50mg으로 증량)과 아테놀올(50mg, 증량시 100mg)을 투여한 후 항고혈압 효과, 안전성 및 내약성 평가를 위한 8주, 무작위 할당, 이중위약을 사용한 이중맹검, 병행, 단일기관 임상연구이다. 이 연구는 2주일간의 약물 투여 중지 기간(wash - out period)을 거친 후 실시되었다.

2. 대상환자의 선정

임상시험의 피험자는 만 18세 이상의 남녀로서 고혈압의 발견, 평가 및 치료에 관한 합동위원회의 제5차 보고(JNC V)의 분류기준중 확장기 혈압을 기준으로 1, 2기의 고혈압에 해당하는 환자(좌위 확장기혈압이 90mmHg이상 109mmHg이하)를 참여시켰다. 환자의 문서동의를 받고, 2주일간의 약물 투여 중지 기간(wash - out period)후 평균 좌위 확장기혈압이 95 109mmHg에 해당하며 기타 다른 조건이 본 임상시험에 적합하다고 판단되는 경우에 한하여 최종 피험자로 선정되었다.

3. 연구 방법

치료기간동안 피험자는 카르베딜롤과 아테놀올 중 어느 한 군에 무작위 배정되었다. 치료약을 투여하기 시작한 후 4주째의 방문시 혈압을 측정할 때, 평균 peak 좌위 확장기혈압이 90mmHg 미만으로 조절된 피험자는 이전과 동량을 나머지 기간동안(5 8주) 계속 투여받았다. 그러나 평균 peak 좌위 확장기혈압이 90mmHg이상으로서 혈압조절에 실패한 경우, 카르베딜롤을 투여 받던 피험자는 1일 1회 25mg에서 1회 50mg으로, 아테놀올을 투여 받고 있던 피험자는 1일 1회 50mg에서 1회 100mg으로 투여량을 각각 증가시켰다. 혈압에 영향을 줄 수 있는 약제의 복용은 연구기간동안 금지되었다. 이 연구는 실시기관의 임상시험 심사위원회에서 허가를 받았으며, 헬싱키 선언의 원칙에 따라 실시되었다.

매 방문시(- 2주, 0주, 2주, 4주, 8주) 마다 피험자로부터 앉은 자세에서의 혈압과 맥박을 측정하였고, 치료개시 및 종료 시에는 선 자세와 누운 자세에서의 혈압, 맥박도 측정하였다. 혈압은 오전 8시에 연구약을 복용한 후 오전 10시에서 12시 사이에 최고 약물농도에서 최고 혈압이 측정되었다. 혈압 측정 시에는 적어도 5분 이상 앉은자리에서 휴식을 취한 후, 5분

간격으로 최소 2회 측정하였다. 혈압이 안정된 것을 확인하기 위해서 연속적으로 측정된 2회의 좌위 확장기혈압과 그 평균값의 차이가 5mmHg이하가 될 때까지 측정하여 이 값을 취하였다. 선 자세에서의 혈압측정은 선 자세로 약 2분 정도 안정을 취한 후 1분 간격으로 혈압을 2회 측정하였다. 누운 자세에서의 혈압측정은 선 자세에서의 혈압측정방법에 준하였다.

첫 방문시 대상 환자에 대하여 안저검사, 심전도, 흉부방사선 촬영, 일반 혈액검사, 혈액 일반 화학 검사, 요검사 등을 실시하였고, 병력 및 약물복용력과 자세한 이학적 검사를 실시하였다. 일반 혈액검사와 혈액 일반 화학 검사 및 요검사는 4주 및 8주에 재실시하였고, 매 방문 시마다 이상반응을 포함한 피험자의 임상적 상태를 평가하였다.

피험자에게 바람직하지 않은 변화가 생겼을 경우, 연구자의 판단이나 혹은 피험자의 자의에 의해 피험자는 임상시험에서 제외되었다. 또한 혈압이 잘 조절되지 않을 경우, 즉 좌위 수축기혈압이 210mmHg를 초과하거나 좌위 확장기혈압이 120mmHg를 초과하는 경우, 또는 0주에 측정한 좌위 확장기혈압과 비교할 때 혈압이 15mmHg이상 상승한 경우에도 임상시험에서 제외되었다.

4. 자료의 통계적 처리

본 연구의 주요결과 변수는 치료약 투여이전(0주)의 평균 peak 좌위 확장기혈압과 8주 방문시의 평균 peak 좌위 확장기혈압의 차이이며 보조 결과변수는 치료약 투여 이전 및 8주 방문시의 평균 peak 좌위 수축기혈압의 차이와 8주까지의 이상반응 발생 빈도이다. 치료약 투여이전의 양군의 임상적 특성의 비교는 변수별 특성에 따라 Chi - Square 검정법 또는 이표본 t 검정법을 사용하였다. 두 치료군간의 평균 혈압변화량의 유의성을 검정하기 위하여 치료약 투여이전의 혈압을 공변수로 하는 공분산 분석(ANCOVA)을 이용하였고, 각각의 치료군에서 혈압의 변화량의 정도에 따라 혈압조절군, 혈압하강군, 혈압하강경향군, 그리고 미조절군으로 나눈 뒤, 이들의 분포가 두 치료군에서 동일한지를 비교하기 위해 4주 및 8주에서 Chi - Square 검정법을 시행하였다. 유의성의 판정은 p값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 판정하였다. 모든 분석은 SAS Version 6.11을 이용하여 시행하였다.

결 과

본 연구에 무작위 배정된 대상자는 카르베딜롤군 36명과 아테놀올군 37명이 이며, 이들 중 카르베딜롤군 28명과 아테놀올군 30명이 임상시험을 완료하여 79.5%의 완료율을 보였다. 임상시험도중 중도 탈락자 수는 두 치료군에서 각각 8명과 7명이고, 이들중 대부분은 연구계획서위반(2명과 1명)이나 임상시험에 대한 피험자의 협조부족(6명과 5명) 때문이었다. 임상적이상반응에 의한 중도탈락은 아테놀올군에서 1명이 있었는데, 투여 2주째에 심한 서맥(35회/분)으로 약제투여를 중단하였다.

두 군간의 치료전 특성을 비교한 결과, 성비, 연령, 키 그리고 체중 등에서 유의한 차이가 없었다(Table 1). 좌위 확장기혈압은 카르베딜롤군이 103±5.0mmHg, 아테놀올군이 100±4.5mmHg로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 1. Baseline demographic characteristics

	Carvedilol (n=36)	Atenolol (n=37)	p-value
Age(year)	54.6 ± 8.0	51.4 ± 8.6	NS
Sex(% male)	38.9	43.2	NS
Height(cm)	162.0 ± 9.0	162.0 ± 6.9	NS
Weight(kg)	64.8 ± 9.5	66.0 ± 10	NS

NS : Not Significant

Table 2. Baseline hypertension characteristics

	Carvedilol (n=36)	Atenolol (n=37)	p-value
Sitting			
BP(mmHg) Systolic	159 ±14.3	159 ±11.1	NS
Diastolic	103 ± 5.0	100 ± 4.5	NS
Heart Rate (beats/min)	72.2±11.4	73.3± 9.1	NS
Supine			
BP(mmHg) Systolic	158.1±13.9	160.8±12.4	NS
Diastolic	101.2± 5.5	99.6± 5.0	NS
Heart Rate (beats/min)	72.1±10.9	70.7± 4.2	NS
Standing			
BP(mmHg) Systolic	157.3±14.8	158.6±13.5	NS
Diastolic	103.7± 5.0	102.0± 5.9	NS
Heart Rate (beats/min)	76.2±14.4	72.9± 8.5	NS

NS : Not Significant

Table 3. Mean changes in peak sitting diastolic, systolic blood pressure(mmHg) and heart rate(beats/min) at weeks 4 and 8

	Baseline	Week 4	Week 8	p-value[1]	Week 4-Baseline		Week 8-Baseline		p-value[4]
					mean±SD (95% C.I.)	p-value[2]	mean±SD (95% C.I.)	p-value[3]	
SiDBP									
Carvedilol(n=28)	102.4± 5.0	88.5± 9.7	87.8± 7.4	**	- 13.9± 7.5 (- 17.1 - 11.4)	**	- 14.7± 8.0 (- 17.8 - 11.6)	**	NS
Atenolol(n=30)	100.5± 4.3	87.5± 8.9	87.4± 9.5		- 13.6± 9.0 (- 16.8 - 10.3)	**	- 13.6± 9.8 (- 17.3 - 9.9)	**	
SiSBP									
Carvedilol(n=28)	158.1±14.5	136.0±16.8	136.0±13.1	**	- 21.4±14.3 (- 27.6 - 17.1)	**	- 21.8±16.2 (- 28.0 - 15.5)	**	NS
Atenolol(n=30)	158.7±11.1	138.0±16.2	139.0±19.3		- 22.0±14.9 (- 27.6 - 16.8)	**	- 21.5±18.9 (- 28.5 - 14.4)	**	
HR									
Carvedilol(n=28)	72.2±11.4	63.7± 7.2	62.6± 6.9	**	- 8.6±12.5 (- 13.7 - 4.7)	**	- 9.7±12.8 (- 16.0 - 9.9)	**	NS
Atenolol(n=30)	73.3± 9.1	61.9± 8.9	61.3± 7.3		- 12.5±11.5 (- 16.5 - 8.2)	**	- 12.5±11.5 (- 14.7 - 4.8)	**	

NS : Not Significant ** p<0.01
SiDBP : peak sitting diastolic blood pressure SiSBP : peak sitting systolic blood pressure HR : heart rate
p-value[1] : Significance of mean change in peak BP and HR by repeated measure ANOVA
p-value[2] : Significance of mean chnage in peak BP and HR(week 4-Baseline) by paired t-test
p-value[3] : Significance of mean chnage in peak BP and HR(week 8-Baseline) by paired t-test
p-value[4] : Significance between treatment by ANCOVA

Table 4. Mean changes in peak supine/standing blood pressure(mmHg) and heart rate(beats/min) at week 8

	Baseline	Week 8	Week 8-Baseline			p-value[2]
			mean±SD	95% C.I.	p-value[1]	
Supine						
DBP						
Carvedilol(n=28)	101.2± 5.5	87.9± 7.6	−13.3± 9.5	(−17.0 − 9.5)	**	NS
Atenolol(n=30)	99.6± 5.0	86.9± 8.7	−12.6± 8.0	(−15.6 − 9.5)	**	
SBP						
Carvedilol(n=28)	158.1±13.9	137.0±14.2	−20.9±17.0	(−27.6 −14.2)	**	NS
Atenolol(n=30)	160.8±12.4	138.0±18.2	−23.7±17.4	(−30.3 −17.1)	**	
HR						
Carvedilol(n=28)	72.1±10.9	62.2± 8.0	−10.6±12.2	(−15.4 − 5.8)	**	NS
Atenolol(n=30)	70.7± 9.2	61.7± 6.9	− 9.2± 7.2	(−11.9 − 6.5)	**	
Standing						
DBP						
Carvedilol(n=28)	103.7± 5.3	90.3± 8.7	−12.9± 9.8	(−16.8 − 9.0)	**	NS
Atenolol(n=30)	102.0± 5.9	88.6± 9.1	−13.8± 9.1	(−17.3 −10.4)	**	
SBP						
Carvedilol(n=28)	157.3±14.8	134.0±16.4	−22.5±19.1	(−30.0 −14.9)	**	NS
Atenolol(n=30)	158.6±13.5	137.0±19.5	−23.8±18.3	(−30.8 −16.8)	**	
HR						
Carvedilol(n=28)	76.2±14.5	66.4± 7.7	−11.9±15.7	(−18.1 − 5.7)	**	NS
Atenolol(n=30)	72.9± 8.5	62.9± 8.3	− 9.9±10.4	(−13.9 − 5.9)	**	

NS : Not Significant ** p<0.01
p-value[1] : Significance of mean change in peak BP or HR(week 8-Baseline) by paired t-test
p-value[2] : Significance between treatment by ANCOVA

Table 5. Category of antihypertensive response at 8 week

	Carvedilol (n=28)	Atenolol (n=30)	p-value
Ⅰ	18 (64.3%)	18 (60.0%)	NS
Ⅱ	1 (3.6%)	2 (6.7%)	NS
Ⅲ	8 (28.5%)	3 (10.0%)	NS
Ⅳ	1 (3.6%)	7 (23.3%)	*
Therapeutic response (Ⅰ + Ⅱ)	19 (67.9%)	20 (66.7%)	NS

NS : Not Significant * $p<0.05$

Ⅰ : Mean peak $SiDBP_{8주}<90mmHg$

Ⅱ : Mean peak $SiDBP_{8주}\geq90mmHg$ and 평균혈압감소량($SiDBP_{8주-0주}$)$\geq$10mmHg

Ⅲ : Mean peak $SiDBP_{8주}\geq90mmHg$ and 평균혈압감소량($SiDBP_{8주-0주}$)$\geq$5mmHg, <10mmHg

Ⅳ : Neither of above

Table 6. Dose titration at week 4

	Carvedilol(n=28)	Atelolol(n=30)	p-value
Titrated	10 (28%)	9 (24%)	NS
Not titrated	20 (56%)	22 (59%)	NS

NS : Not Significant

약물 치료 후 4주와 8주에 peak 좌위 확장기혈압의 평균 하강량은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 약물치료 4주후에 측정한 peak 좌위 확장기혈압의 평균 하강량은 카르베딜롤군이 13.9mmHg(95% 신뢰구간 11.4 17.1), 아테놀올군이 13.6mmHg(95% 신뢰구간 10.3 16.8)이였고, 8주후에는 각각 14.7mmHg (95% 신뢰구간 11.6 17.8), 13.6mmHg(95% 신뢰구간 9.9 17.3)이였다(Table 3). 평균 peak 좌위 확장기혈압 및 변화량을 기준으로 혈압강하효과정도를 세군으로 나누었다. 평균 peak 좌위확장기혈압이 90mmHg 미만으로 조절된 군(제1군), 90mmHg 이상이지만 10mmHg이상 떨어진 하강군(제2군), 90mm Hg 이상이면서 10mmHg 미만, 5mmHg 이상 떨어진 하강경향군(제3군) 그리고 이들 군에 포함되지 않는 미조절군(제4군)으로 분류하였다. 제1, 2군을 치료에 대한 반응이 있다고 정의할 때 치료 8주후 카르베딜롤군 67.9%, 아테놀올군 66.7%에서 혈압강하효과가 있었다. 하강경향군은 각군에서 28.5%, 10%로 양군에서 유의한 차이가 없었다. 미조절군은 카르베딜롤군 3.6%, 아테놀올군 23.3%로 카르베딜롤군이 아테놀올군보다 유의하게 적었다(Table 5). 치료제 투여 8주후 맥박수가 60회/분 미만인 환자수는 카르베딜롤군 12(40%)명과 아테놀올군 6(21%)명에서 발생하였으며 통계적으로 차이를 보이지 않았다. 두 약제는 연령, 성별 및 무작위 배정 당시의 좌위 확장기혈압정도에 따라 나누어 분석하였을 때 혈압강하의 효과에 차이를 보이지 않았다.

Table 7. Clinical adverse experience

	Carvedilol (n=28)	Atenolol (n=30)
두 통	0	2
손발냉증	0	1
손발저림	1	0
어지럼증	2	1
심계항진	0	2
오심, 구토	1	1
목마름	1	0
하복부통증	1	0
피 로	1	1
발기부전	0	1
체중감소	0	1
관절통	1	0

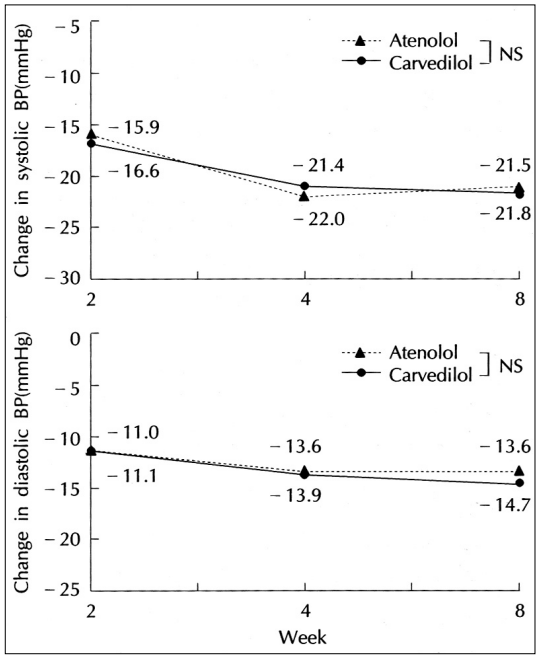

Fig. 1. Effects of carvedilol and atenolol on sitting diastolic and systolic blood pressure. Values shown represent mean changes in peak blood pressure from baseline.

실험실 검사결과는 양군에서 이상소견을 보이지 않았으며, 약제 투여 전후에서 양군간에 비교시 통계적

으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 양군 모두에서 혈중 지질이나 공복시 혈당치의 유의한 변화는 보이지 않았다. 임상적 이상반응은 perprotocol analysis를 하였을 때 카르베딜롤군 8(29%)명과 아테놀올군 10(33%)명에서 발생하여 통계적으로 차이를 보이지 않았다(Table 7). 빈도가 높았던 증상은 어지럼증이 카르베딜롤군 2명과 아테놀올군 1명에서 있었고, 두통, 심계항진은 아테놀올군에서 2례발생하였으며, 피로감, 오심, 구토증상은 각군에서 1례씩 발생하였다.

고 안

β-차단제는 고혈압, 관상동맥질환 등에서 그 약효가 입증된 약제로서, 최근 JNC VI에서는 다른 약제를 써야하는 선택적인 적응이 없는 고혈압환자에서 초기치료의 선택적 제제로서 이뇨제와 함께 β-차단제를 추천하고있다. 카르베딜롤은 비선택적인 β-차단효과와 함께 α-차단효과를 통해 혈관확장작용을 나타냄으로써 말초저항을 감소시켜 혈압을 감소시킨다. 카르베딜롤은 이러한 강압효과이외에 항산화작용[10] 및 평활근세포와 신생내막의 증식억제작용[11]을 보이는 것으로 보고되었다. 최근에 강조되는 바와 같이 고혈압의 치료에 있어서 주안점은 혈압 측정치의 감소뿐만 아니라 전체적인 심혈관계의 위험도를 낮추는 데에 있으므로[2,14] 이와 같은 약리작용들이 고혈압환자들에게 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 카르베딜롤의 혈압강하효과를 β-차단제인 아테놀올과 비교하였다. 양군에서의 혈압강하효과는 두 약물간에 차이가 없었다. 8주간의 약제투여후 peak 좌위 확장기혈압이 90mmHg을 넘고 평균혈압의 감소도 5mmHg미만인 미조절군은 아테놀올군에서 유의하게 많은 수를 보였으며, 하강경향군은 카베딜롤군은 28.5%, 아테놀올군은 10%에서 있었다. 약물에 의해 혈압이 감소되는 기전이 복합적인 카르베딜롤이 보다 더 다양한 병태생리의 환자들에서 강압효과를 보여 미조절군이 아테놀올군에 비해 유의하게 적었던 것으로 생각된다. 이러한 복합적인 약리기전은 β-차단제와 비교시, α-차단효과를 동시에 갖는 카르베딜롤이 고혈압뿐만 아니라 관상동맥질환이나 심부전에서 이용이 되는 이론적 배경이 된다. 즉, 심장의 후부하를 감소시켜 β-차단제에의한 심수축력 감소효과를 상쇄시키고, 항산화작용 등과 함께 심장을 보호하는 역할을 기대할 수 있다. 그리고 고혈압에 의한 이차적인 표적장기 손상의 예방을 기대할 수도 있겠다. 기존의 연구에서 카르베딜롤은 나이에 따른 혈압강하 효과의 차이는 없는 것으로 보고되었으며[12] 본 연구에서도 연령별로는 물론, 성별이나 초기의 좌위 확장기혈압의 정도에 따라 카르베딜롤의 혈압강하효과는 차이를 보이지 않았다. 카르베딜롤은 약제의 내약성과 안전성에 있어서도 아테놀올과 유의한 차이를 보이지 않았다. 기존의 보고에서는 카르베딜롤이 β-차단작용만을 갖는 약제들에 비해 부작용이 적은 것으로 보고되고 있다[13]. 동성서맥의 발현은 8주간 투약후 카르베딜롤군이 21%(6/28명), 아테놀올군이 40%(12/30명)로 통계적 차이를 보이지는 않았으나 카르베딜롤군에서 아테놀올군에 비해 적었으며, 아테놀올군의 경우 1례에서는 투약 2주만에 맥박수가 35회까지 떨어져 약제투여를 중단하였다. 두통, 심계항진, 발기부전 등은 카르베딜롤군에서는 발생하지 않았고 아테놀올군에서만 관찰되었다. 카르베딜롤은 혈중지질수치를 악화시키거나 내당능의 장애를 유발하지 않는 것으로 보고되고 있다[16,17]. 본 연구에서는 양군 모두에서 혈당수치나 혈중지질수치의 의미 있는 변화는 없었으며, 환자들의 식이습관의 변화에 의한 영향이 있었을 것으로 생각되며, 항산화작용이나 세포증식의 억제작용 등과 함께 장기적인 비교연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

카르베딜롤은 β-차단작용과 혈관이완작용을 동시에 발휘하는 제제로서 기존의 β-차단제가 단일제제로서 쓰일 경우 생기는 제반 부작용들을 상쇄시킴으로써 치료효과를 높이고자 개발된 약제이다.

방 법 :

무작위 할당, 이중위약을 사용한 이중맹검 임상시험 방법을 채택, 1일 1회 카르베딜롤(25mg, 4주후 혈압강하효과가 없는 경우 50mg으로 증량)과 아테놀올(50mg, 증량시 100mg)을 투여하여 1 2기 본태성

고혈압 환자 58명에서 항고혈압 효과, 안전성 및 내약성 평가를 평가하였다.

결 과:

약물 치료 후 8주에 peak 좌위 확장기혈압의 평균 하강량은 카르베딜롤군이 14.7mmHg(95% 신뢰구간 11.6 17.8), 아테놀올군이 13.6mmHg(95% 신뢰구간 9.9 17.3)이였다. 치료 8주후 카르베딜롤군 67.9%, 아테놀올군 66.7%에서 혈압강하효과가 있었다.

결 론:

경증 및 중등도의 고혈압 환자에서 1일 1회 카르베딜롤 경구 복용은 아테놀올과 비슷한 peak 좌위 확장기혈압의 강압효과를 보였으며, 카르베딜롤은 약제의 내약성과 안전성에 있어서도 아테놀올과 유의한 차이를 보이지 않았다.

References

1) Luis MR : *Comparison of a new vasodilating β blocker, carvedilol, with atenolol in the treatment of mild to moderate essential hypertension. Am J Hypertens 7 : 129-136, 1994*
2) Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure : *The Sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC Ⅵ). Arch Inter Med 24 : 157 (21) : 2407-2408, 1997*
3) Morgan T, Snowden R, Butcher I : *Effect of carvdilol and metoprolol on blood pressure, blood flow and vascular resistance. J Cardivasc Pharmacol 10 (suppl 11) : S124-S129, 1987*
4) Eggersten R, Siverlsson R, Andren L, Hansson L : *Acute and long-term haemodynamic effects of carvedilol, a combined beta-adrenoceptor blocking and precapillary vaodilating agent, in hypertensive patients. J Cardivasc Pharmacol 10 (suppl 11) : S97-100, 1987*
5) Rittinghausen R : *Response rate with respect to the blood pressure lowering effect of the vasodilating and β-blocking agent crvedilol. Drugs 36 (suppl 6) : 92-101, 1988*
6) Grive E, venuti R, Lukas MA, DeLisser O, Hgenfritz J : *Comparison of carvedilol to atenolol in the treatment of mild to moderate essential hypertension : multi-center trial in Belgium, Holland, Italy, Portugal, Spain, the United Kingdom and West Germany. Smith-Kline Beecham, Data on file, 1990*
7) P. H. Young, on behalf of the INT-CAR-07 (UK) Study Group : *A Comparison of Carvedilol with Atenol in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. J Cardiovas Pharma 19 (suppl 1) : S82-S85, 1992*
8) Christopher JD, Andrew PL, Antona JW : *Carvedilol, A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders Drugs 54 (1) : 161-185, 1997*
9) Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure : *The Fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC Ⅴ). Arch Inter Med 153 (25) : 154-183, 1993*
10) Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, et al : *Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an anti-oxidant and free radical scavenger. J Pharmacol Exp Ther 263 : 92-98, 1992*
11) Patel MK, Chan P, Betteridge LJ : *Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by the novel multiple-action antihypertensive agent carvedilol. J Cardiovasc Pharmacol 25 : 652-657, 1995*
12) Smekens P, Bjemans M, Mattelaeer P : *Carvedilol in the management of hypertension in general practice : a prospective postmarketiing survellance study in Belgium. Acta Ther 19 (2) : 212-221, 1993*
13) Louis WJ, Krum H, Conway EL : *A risk-benefit assessment of carvedilol in the tratment of cardiovascular disorders. Drug Saf 11 : 86-93, 1994*
14) World Health Organization : *Hypertension control : report of a WHO expert committee. Geneva : World Health Organization, 1996*
15) Olliver JP, Durier P, Bussiere JL, Gayet JL : *Safety and efficacy of once-daily carvedilol vs twice-daily labetalol in mild to moderate hypertension. Eur J Clin Pharmacol 38 : S164-S166, 1990*
16) Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al : *Differential effect of chronic tratment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity : the carvedilol-metoprolol study. J Hypertens 14 : 489-494, 1996*
17) Hauf-Sachariou U, Widmann L, Zulsdorf B : *A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia. Eur J Clin Pharmacol 45 (2) : 95-100, 1993*
18) Robert RR, Giora ZF : Pharmacology of Carvedilol : *Rationale for use in hypertension, coronary artery disease, and congestive heart failure. Cardiovasc Drugs Ther 11 : 247-256, 1997*