

본태성 고혈압 환자에서 Dilevalol의 강압효과에 관한 연구

원광의대 내과학교실

정진원·박옥규

= Abstract =

Hypotensive Effect of Dilevalol in Essential Hypertension : A Clinical Study

Jin Won Jeong, M.D., Ock Kyu Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine

To evaluate the hypotensive effect of dilevalol which has a nonselective blocking action on β receptors with selective β_2 agonist activity, We performed a prospective clinical study for 8 weeks in 31 patients with essential hypertension (mean age : 52 ± 9 , mean sitting blood pressure : 158/101mmHg) without concomitant heart failure, coronary heart disease, conduction disturbance or renal impairment. The daily dose of dilevalol was 200~400mg.

The results were as follows :

1) After 8 weeks of treatment with dilevalol, average sitting systolic and diastolic blood pressures reduced to 138 ± 8 mmHg(13%), 84 ± 5 mmHg(17%) respectively($p < 0.01$, 0.01).

2) After 8 weeks of treatment with dilevalol, 28(90%) out of the 31 hypertensives showed good hypotensive effect ie, : sitting diastolic blood pressure decreased to below 90 mmHg.

3) Pulse rate decreased slightly from pretreatment average of 75 ± 8 beats per minute to 70 ± 6 beat per minute at the end of 6 weeks of treatment but went back to pretreatment value lastly.

4) Average body weight, serum levels of total cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, AST, ALT, BUN, creatinine, sodium and potassium were not significantly changed from the pretreatment values.

5) A few side effects in order of frequency were epigastralgia, fatigue, cold extremities and dizziness.

These results suggest that dilevalol may be used as an effective first line monotherapeutic antihypertensive agent in mild to moderate hypertensives without significant limitations.

KEY WORDS : Dilevalol · Essential hypertension

서론

지금까지 고혈압의 약물치료에 널리 사용되고

있는 β 수용체 차단제는 강압효과는 좋지만 부작용으로 말초혈관 수축작용, 기관지 경축등을 일으키며 장기간 사용시 대사성 부작용으로 혈중 chole-

sterol치를 변화시켜 죽상경화를 악화시키고 관상 동맥질환의 위험을 증가시키는 것등은 잘 알려졌다. 최근 이와같은 부작용이 비교적 적은 새로운 약제를 개발하려는 시도가 많으며 그 중 dilevalol은 비선택적인 β 수용체 차단작용으로 강압효과를 나타내며 동시에 β_2 수용체 자극작용으로 관동맥 확장을 일으켜 심근의 산소공급을 증가시키며 말초혈관의 확장으로 말초저항을 감소시키는 이중 효과를 갖는 약제로서 운동시 심박출량에 큰 변화를 일으키지 않으며 기립성 저혈압도 없어 노인성 고혈압의 치료에도 사용될 수 있는 좋은 약제로 평가되어 새로운 고혈압 치료제로 시도되고 있으나 아직 국내에서는 이에 대한 보고가 없다(Fig. 1).

이에 저자들은 경도 및 중등도 고혈압 환자에게 dilevalol을 단독 투여하여 그 강압효과와 부작용 및 혈중지질에 미치는 영향등을 관찰하여 그 결과를 보고한다.

대상 및 방법

1) 대 상

1989년 12월부터 1990년 3월까지 원광의대 부속 병원 순환기 내과 외래에 2회이상 방문하여 매번 3회이상 측정 평균한 안정시 좌위 확장기 혈압이 95mmHg~115mmHg 사이인 33명의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 하였으며 이들은 처음으로 고혈압 진단을 받은 환자거나 최소한 2주이상 항고혈압제 투여를 중단한 자들로 심부전, 심근경색, 전도장애, 기관지천식, 당뇨병등의 현증이나 기왕력이 있는 경우는 제외하였다. 성별로는 남자 18예 여자 15예였으며 연령분포는 24세에서 70세로

평균 52 ± 9 세($m \pm SD$)였다. 약물투여전 혈압의 정도는 경증고혈압이 18예 중등도 고혈압이 15예였으며 2예는 부작용으로 인하여 투약을 중단하고 추적관찰 대상에서 제외하였다.

2) 방 법

예견연구로 모든 환자는 처음 내원시, 좌위, 와위, 입위에서 혈압을 측정하고 이학적 진찰을 한 후 고혈압 합병증 유무를 위한 검사 및 혈청 전해질, 지질, 혈당, 간기능검사와 심전도검사 등을 시행하고 비약물요법과 동시에 위약을 1주일간 투여한 후 2차 방문시 같은 방법으로 혈압을 측정한 후 dilevalol 200mg을 1일 1회 단독 투여하고 그후 2주간격으로 안정시 좌위, 와위, 입위에서 혈압, 맥박을 측정하여 강압효과에 따라 같은 용량을 유지시키거나 필요시 200mg 1일 2회까지 증량시켜서 총 8주간 관찰하였다. 혈압은 매방문시마다 동일인이 측정하고 부작용 조사는 매 방문시마다 환자의 자각증상을 기록하여 새로운 증상이 생긴 경우를 평가하였다. Dilevalol 투여전과 투여후 8주에 체중, 심전도, 말초혈액검사, 뇨검사, 혈청 전해질, 지질, 혈당, 간기능검사를 추적조사하였으며 통계처리는 paired T 검사를 이용하였다.

결 과

관찰대상 고혈압 환자 총 31예중 23예는 dilevalol 투여 4주째부터 좌위 확장기혈압이 90mmHg이하로 조절되었고 5예는 1일 400mg으로 증량이 요했으며 그중 3예는 hydrochlorothiazide를 병용투여하여 조절하였다(Table 1). 8주간의 추적조사후 혈압하강의 정도는 좌위 수축기혈압이 투여전에 비해 평균 20mmHg(13%) 하강하였고 좌위 확장기 혈압은 평균 17mmHg(17%) 하강하여 90mmHg 이하로 강하된 반응율은 90%였으며, 또한 양와위와 입위에서 측정한 수축기 및 확장기 혈압도 유사한 감소를 보였다(Table 1, Fig. 2).

혈압하강의 정도에 따른 효과판정은 Table 2에서 보는 바와같이 좌위 확장기 혈압이 90mmHg이하로 감소된 경우를 著效, 좌위 확장기 혈압이 10mmHg 이상 감소하였으나 아직 90mmHg를 초과한 경우를 有效, 좌위 확장기 혈압이 감소하지 않

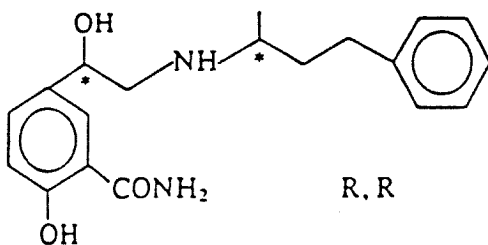


Fig. 1. The structural formula of dilevalol.

Table 1. Mean blood pressure and pulse rate in the patients with dilevalol

	Weeks					
	Pre-Tx	0	2	4	6	8
(n=31)						
Sitting BP(mmHg)						
systolic	167± 17**	158± 17	151± 14**	145± 15**	140± 11**	138± 8**
diastolic	103± 8	101± 8	96± 8*	91± 7**	88± 6**	84± 5**
Supine BP(mmHg)						
systolic	162± 15*	160± 16	152± 14**	146± 15**	144± 12**	140± 10**
diastolic	98± 6*	95± 6	91± 5**	91± 6**	86± 7**	84± 5**
Standing BP(mmHg)						
systolic	165± 17	161± 18	150± 13**	148± 15**	143± 12**	139± 7**
diastolic	102± 7	101± 6	94± 7**	93± 7**	89± 5**	86± 5**
Pulse rate (beats/min)	76± 9	75± 8	72± 7**	74± 10	70± 6	72± 8

**P<0.01 *P<0.05 control vs pre and posttreatment indices

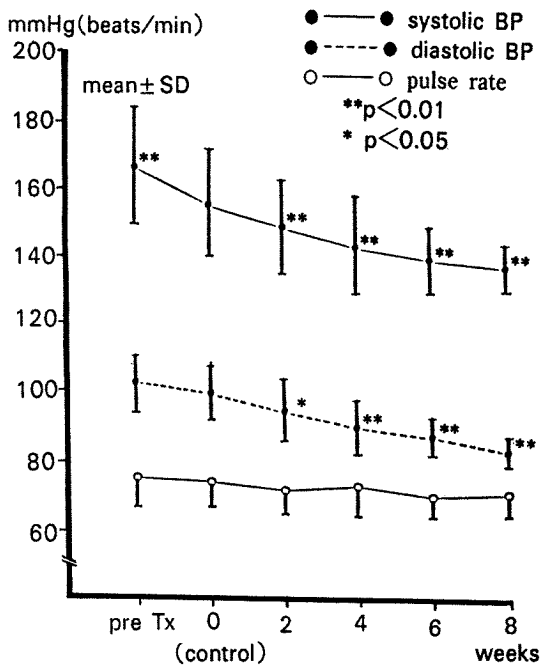


Fig. 2. Changes of mean blood pressure and pulse rate in the subjects with dilevalol in sitting position.

거나 오히려 증가된 경우를 治療失敗로 하였으며 본 연구에서는 著效가 28예(90%), 有效 3예(10%)였으며 治療失敗는 2예로 이들은 부작용으로 인하여 약물투여를 중단했으며 dilevalol 투여 8주

Table 2. Hypotensive effects of 8 weeks' treatment with dilevalol in sitting position

Result	Criteria(mmHg)	Number of cases(%)
Good	DBP<90	28(90)
Fair	DBP>90 decrement of DBP>10	3(10)
Failure	discontinue for side effect	2(6)
Total		31(100)

DBP ; diastolic blood pressure. * ; excluded data

후 관찰한 체위에 따른 혈압의 변화는 입위에서 측정된 혈압이 좌위에서 측정된 것보다 수축기 혈압은 평균 1mmHg 확장기 혈압은 평균 2mmHg 높았으며 대부분의 예에서 확장기 혈압이 약간 상승되는 경향을 보였다. 심박수의 변화는 dilevalol 투여전 좌위에서 평균 분당 75±8회에서 투여 6주 후 분당 70±6회로 약간 감소되었지만 8주후에는 다시 분당 72±8회로 약물 투여전에 비해 유의한 차이가 없었다(Table 1, Fig. 2).

체중과 혈중 지질, 혈당, 전해질, 간기능 검사치 및 심전도는 약물 투여전후에 유의한 변화가 없었

Table 3. Changes of clinical laboratory findings after 8 weeks' treatment of diltiazem

	Pretreatment	Posttreatment	p value
ALP(U/L)	55± 23	52± 19	NS
AST(U/L)	21± 9	20± 6	NS
ALT(U/L)	26± 9	24± 9	NS
BUN(mg%)	12± 3	12± 2	NS
Creatinine(mg%)	0.9± 0.1	1.0± 0.1	NS
Na ⁺ (mEq/L)	142± 1.5	141± 1.3	NS
K ⁺ (mEq/L)	4.2± 0.3	4.0± 0.5	NS
Total cholesterol(mg%)	179± 35	182± 42	NS
HDL cholesterol(mg%)	39± 5	39± 5	NS
Triglyceride(mg%)	140± 39	140± 39	NS

Mean ± SD

Table 4. Side effects of diltiazem (n=33)

Epigastralgia	2(6%)
Fatigue	1(3%)
Cold extremity	1(3%)
Dizziness	1(3%)

으며 부작용은 총 5예(15%)에서 관찰되었으며 상복부동통 2예 피곤감 1예 수족냉감 1예 및 현훈 1예였으며 그중 상복부동통과 수족냉감을 호소한 2예는 도중에 약물투여를 중단하였다(Table 3, 4).

고 안

처음에 항 협심증 치료제로 개발된 β 수용체 차단제는 현저한 강압 효과를 인정받아 전통적인 항고혈압 약제의 하나로 널리 사용되어 왔지만 말초혈관 수축작용, 기관지 경축등의 부작용으로 인해 그 적응이 제한되었으며 장기간 사용시 대사성 부작용으로 인하여 관상동맥질환의 발병을 오히려 증가시킨다는 보고가 있은후 그 사용은 점차 감소추세에 이르게 됐다¹⁾.

최근 이와같은 이유 때문에 새로운 β 차단제의 개발이 활발해 지고 있으며 그 중 하나인 diltiazem은 β 수용체의 비선택적인 차단작용으로 인하여 강압효과를 갖지만 β_1 차단제의 급단효과인 음성변력작용 및 심한 서맥은 일으키지 않고 오히려 β_2 수용체 자극작용으로 인하여 관상동맥 확장과 말초

혈관 확장등을 일으켜 심근산소요구를 감소시킬뿐 아니라 심박출량을 유지시키며 운동시에는 맥박감소효과가 비교적 적고 또 기관지 천식 환자에서 사용시 폐기능감소 효과가 적어서 그 적응증이 비교적 넓은 약제이며 혈중반감기가 13~17시간으로 1일 1회 요법이 가능한 약제로 알려져 있다²⁻¹⁰⁾.

Diltiazem의 강압효과에 관한 본 연구의 결과는 투여후 8주간 추적이 끝난 총 31예의 경증및 중등도 고혈압 환자중 28예에서 좌위수축기 혈압은 평균 20mmHg, 확장기 혈압은 평균 17mmHg가 감소되어 관찰예의 90%에서 확장기 혈압이 90mmHg 이하로 하강하였는데 이는 Materson등^{6,9)}의 결과와 유사하였으며 좌위및 입위에서 측정한 혈압도 이와 거의 유사한 감소를 보였으며 기립성 저혈압은 관찰되지 않았는데 이는 혈관확장으로 인하여 충분한 심박출량을 유지하며 α 수용체 차단효과가 경미하기 때문으로 사료되며, Schoenberger등¹¹⁾의 결과와 유사하였다.

본 연구에서 심박수의 변화는 diltiazem 투여전후에 유의한 차이가 없었는데 이는 β_2 수용체 자극작용으로 인한 혈관확장작용에 의한 반사적 교감신경 흥분때문으로 추측되었고 이 또한 Materson등^{6,9)}의 결과와 유사하였다. 본 연구에서 diltiazem 투여전후 체중, 심전도, 말초혈액검사, 뇨검사, 혈청 전해질, 지질, 혈당, 간기능검사등의 영향은 거의 없었다. 그러나 Materson등^{9,12)}은 309명을 대상으로 한 연구에서 혈청 transaminase치가 약 2%

에서 증가하고, HDL-cholsterol이 약 8.5% 증가했으며, triglyceride가 약간 증가되었다고 보고했는데 이점은 추후 보다 장기간의 관찰이 요할것으로 사료되었다.

본 연구에서 관찰된 부작용은 상복부동통이 2예, 피곤감, 수족냉감 및 현회가 각각 1예씩이었으며 이는 Schoenberger등¹¹⁾이 보고한 결과와 유사하였으며 오히려 보다 적은예에서 관찰됐는데 관찰예수가 적기 때문으로 사료되며 상복부동통을 호소한 1예와 수족 냉감을 호소한 1예는 도중 약물 투여를 중단하였는데 전자에서는 위장질환의 병력이 없었으며 후자는 평소에도 수족이 차다는 병력이 있어서 약물에 의한 효과로 단정하기에 어려운점이 있었다.

결 론

새로운 비선택성 β 차단제이며 혈관확장작용이 있는 dilevalol의 항고혈압제로서의 치료효과를 관찰하기 위해 경도및 중등도의 본태성 고혈압환자 31예를 대상으로 1일 200~400mg을 8주간 투여하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 좌위수축기 혈압은 약물투여전 평균 158 ± 17 mmHg에서 투여후 8주에 138 ± 8 mmHg로 확장기 혈압은 투여전 101 ± 8 mmHg에서 투여후 84 ± 5 mmHg로 유의하게 감소되었으며($p < 0.01$, 0.01) 수축기 혈압은 평균 20mmHg(13%) 확장기 혈압은 평균 17mmHg(17%)가 감소되었다.

2) 전예중 좌위확장기 혈압이 90mmHg 이하로 된 著效를 보인 경우가 총 28예(90%), 10mmHg 이상 감소됐지만 90mmHg를 초과한 有效한 경우가 2예(16%)였다.

3) 심박수, 체중, 혈중지질, 전해질, 간기능검사치, 혈당치 및 심전도는 약물 투여 전후에 유의한 변화가 없었다.

4) 부작용은 총 33예중 5예(15%)에서 관찰되었으며 기립성 저혈압은 없었다.

이상의 결과로 dilevalol은 새로운 β 차단제로서 이미 알려진 β 차단제의 부작용이 경미한 약제이며, 적응증의 제한이 비교적 적고 1일 1회 단독투여가 가능한 고혈압의 일차 약으로서 유용할 것으로

사료되었다.

References

- 1) Kaplan NM : *Clinical hypertension*, 4th ed. Baltimore Williams & Wilkins p218, 1986
- 2) Dollery CT : β -adrenoceptor blockade : past, present and future. *J Cardiovasc Pharmacol*, 11(Suppl 2) S₁ 1988
- 3) Louis WJ, Drummer OH and Tung LH : Actions of dilevalol on adrenoceptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 11(Suppl 2) S₅ 1988
- 4) Johansen PL : Hemodynamic effects of β -blocking compounds possessing vasodilating activity : a review of labetalol, prazidilol and dilevalol. *J Cardiovasc Pharmacol* 11(Suppl 2) S₁ 1988
- 5) Chodosh S, Tuck J and Blasucci DJ : The effects of dilevalol, metoprolol and placebo on ventilatory function in asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol* 11(Suppl 2) S₁₈ 1988
- 6) Fogari R, Poletti L, Tettamanti F, Civardi M and Savonitto S : Rest and exercise evaluation of the antihypertensive efficacy of dilevalol and captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 11(Suppl 2) S₂₈ 1988
- 7) Tsukiyama H, Otsuka K, Takasaki I and Horii M : Hemodynamic effects of dilevalol and N-696, new β -blocking agents with vasodilating properties and doxazosin and urapidil in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 11(Suppl 2) S₃₂ 1988
- 8) Bugni WJ : The hemodynamic effects of dilevalol in patients with mild hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 11(Suppl 2) S₃₆ 1988
- 9) Materson BJ, Lucas CP, Vlachakis ND, Glasser S, Ramonathan KB, Ahmad S, Moreledge JH, Saunders E, Payton CE, Schnaper HW and Maxwell M : Dilevalol compared to metoprolol for treatment of hypertension : a multicenter trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 11(Suppl 2) S₃₇ 1988
- 10) Schoenberger J, Frishman W, Liebson P and

- Strom J : *The effects of diltiazem on left ventricular performance in hypertensive elderly patients. J Cardiovasc Pharmacol 11(Suppl 2) S38, 1988*
- 11) Schoenberger J, Frishman W, Gorwit J, Wallin JD, Davidov M and Michelson E : *Comparison of the side effect profile of diltiazem with propranolol. J Cardiovasc Pharmacol 11(Suppl 2) S39, 1988*
- 12) Wallin JD, Clifton G, Cook E, Poland M and Cubbon J : *Effects of oral diltiazem treatment on renal function. J Cardiovasc Pharmacol 11(Suppl 2) S40, 1988*