

본태성 고혈압 환자에서 Arotinolol의 치료 효과

원광대학교 의과대학 내과학교실

박양규 · 김안명 · 정진원 · 박옥규

= Abstract =

Clinical Effects of Arotinolol in Essential Hypertension

Yang Kyu Park, M.D., An Myung Kim, M.D.,

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

Department of Internal Medicine, Won Kwang University School of Medicine

To evaluate the antihypertensive effect, side effects and metabolic changes of arotinolol, a combined α and β blocker, 10-15mg of arotinolol twice a day was administered for 8 weeks in 27 hypertensives ($168 \pm 16/106 \pm 10$ mmHg) without heart failure, bradycardia, conduction disturbance, coronary heart disease or renal impairment. Blood pressure decreased to $137 \pm 10/90 \pm 6$ mmHg and average reduction of systolic BP and diastolic BP were 31 mmHg(18%) and 16mmHg(15%) respectively. Pulse rate reduced significantly($p < 0.01$) after 2weeks' treatment of arotinolol and average reduction of pulse rate was 10 beats/min after 8weeks treatment. There were no significant changes of serum ALP, AST and ALT, BUN, and serum creatinine, Na^+ , K^+ , total cholesterol, HDL cholesterol and triglyceride. But in 8patients(30%), insomina, sleepiness, cold extrimities or numbness on extremities developed or aggravated. These results suggest that arotinolol be an useful antihypertensive agent in hypertensives without heart failure, bradyarhythimas or peripheral vascular disease.

KEY WORD : Hypertension · Arotinolol.

서 론

β 수용체 차단제는 작용이 원만하고 (중대한) 부작용이 적어 고혈압의 1차 치료 약제로 널리 사용되고 있으나 혈관 수축작용이나 기관지 수축작용의 부작용이 있고, 혈중 지질 대사에 악영향을 미쳐 죽상경화증을 악화시킬 가능성이 있어 항고혈압제로서의 문제점이 있다는 것¹⁾은 주지의 사실이다. 따라서 최근 β 수용체 차단제의 이러한

결점을 보강하기 위한 시도의 일환으로 β 수용체 외에도 α 수용체 차단작용을 동시에 갖는 arotinolol²⁾이 고혈압의 치료에 시도되고 있으나(Fig. 1), 아직 국내에서는 이에 대한 보고가 없다.

이에 저자들은 arotinolol의 임상효과를 알기 위하여 본태성 고혈압 환자에 arotinolol을 단독 투여하여 강압효과를 관찰하고, 부작용의 종류와 빈도 및 신기능, 혈중 전해질과 지질에 미치는 영향을 관찰하여 그 결과를 보고한다.

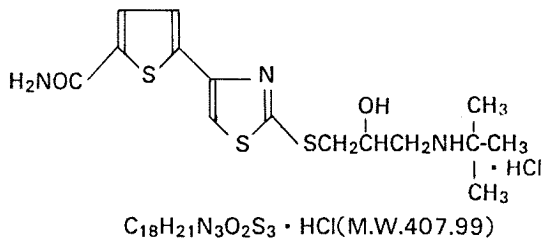


Fig. 1. Arotinolol hydrochloride의 구조 및 분자식.

관찰대상 및 방법

1) 관찰 대상

본 연구는 1989년 3월부터 12월까지 원광대학교 의과대학병원 내과 외래에 2번 이상 방문하여 매번 3회 이상 안정시 좌위 이완기 혈압이 90mmHg 이상이고, 허혈성 심장병, 심부전, 고도의 서맥이나 심전도 장애, 신기능 장애(혈청 creatinine < 1.5 mg%)가 없는 본태성 고혈압 환자로서 처음 고혈압으로 진단받은 환자가거나 최소한 2주이상 항고혈압제 투여를 중단하였던 환자 27예를 대상으로 하였다. 이들의 성별 분포는 남자 12예, 여자 15예였으며, 연령은 52 ± 10 세 (Mean \pm SD)였다. 약물 투여전 혈압의 정도는 Table 1과 같이 대부분이 경도, 중등도의 고혈압 환자였으며 WHO의 분류에 의한 고혈압의 병기는 1기 10예, 2기 11예, 3기 6예였다.

Table 1. Degree of hypertension in the subjects observed

Degree	No. of case
Mild hypertension	12
Moderate hypertension	12
Severe hypertension	3

Table 2. Changes of blood pressure during 8 weeks' treatment of arotinolol

	Sitting	Supine	Standing
Control	168 \pm 16/106 \pm 10	168 \pm 18/101 \pm 6	166 \pm 17/108 \pm 11
2 weeks	156 \pm 18**/ 99 \pm 8**	154 \pm 18**/ 96 \pm 9*	154 \pm 21**/ 99 \pm 10**
4 weeks	147 \pm 16**/ 97 \pm 6**	143 \pm 17**/ 90 \pm 9**	145 \pm 15**/ 95 \pm 9**
6 weeks	141 \pm 16**/ 91 \pm 10**	138 \pm 18**/ 90 \pm 9**	139 \pm 17**/ 93 \pm 10**
8 weeks	137 \pm 10**/ 90 \pm 6**	139 \pm 12**/ 89 \pm 7**	135 \pm 16**/ 89 \pm 7**

*p < 0.05, **p < 0.01

2) 관찰 방법

모든 환자는 처음 내원시 혈압을 측정하고 이학적 진찰을 한 후, 고혈압 합병증의 유무와 이차성 고혈압의 진단을 위한 일상적인 검사를 한 후, 2차 방문시 허혈성 심장병, 심부전, 고도의 서맥이나 심전도 장애, 신장애가 없는 본태성 고혈압 환자중 본 연구에 동의한 환자만을 골라 참여시켰다.

모든 환자는 처음 arotinolol 10mg을 1일 2회 투여하기 시작하여 2주 간격으로 2회 관찰하여 혈압이 조절되면 동일 용량으로 4주 더 관찰하였고 혈압이 조절되지 않으면 15mg을 1일 2회 투여하여 다시 2주 간격으로 2회(총 8주)관찰하였다.

혈압은 매 방문시 간호원이 좌위, 와위, 입위에서 측정하였고 생활의 질의 변화와, 약제의 부작용을 알기 위하여 두통, 현훈, 기립성 저혈압, 권태, 식욕부진, 복통 및 설사, 발진, 졸리움, 불면, 성욕감퇴 유무 및 그 정도를(-, +, ++) 문진하여 관찰하였고, 8주 마지막 방문시 12예에서 혈청 총 cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, K⁺, creatinine, 간기능 검사를 추적조사하였다.

관찰 결과

고혈압 환자 총 27예중 14예는 1일 20mg의 arotinolol로 혈압이 조절되고 12예는 1일 30mg으로 증량이 요했으며 1예에서는 1일 20mg의 투여로 혈압은 조절되었으나 무력감과 졸리움 때문에 1일 10mg으로 감량해야 했다.

1) 혈압의 변화

총 27예 고혈압 환자 전체로 볼 때 혈압은 좌위, 와위 입위에서 모두 점증적으로 하강되었으며(Ta-

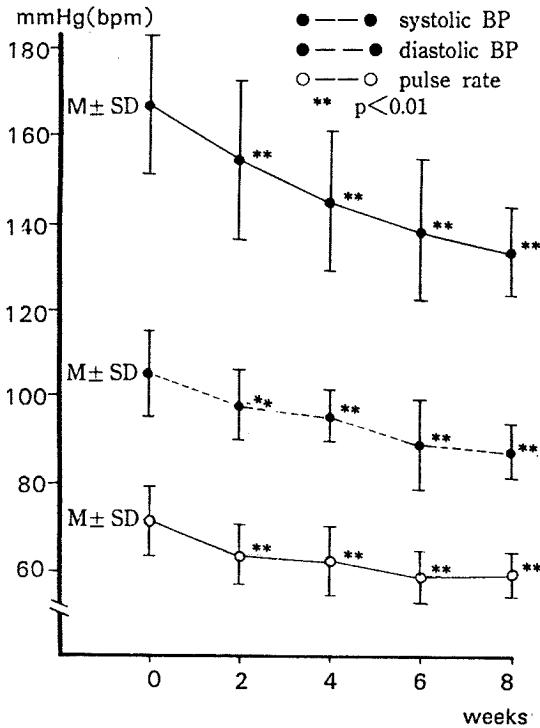


Fig. 2. Changes of sit-up blood pressure and pulse rate during 8 weeks' treatment with arotinolol.

ble 2) 좌위혈압은 8주후 수축기 혈압, 평균 31 mmHg(18%), 확장기 혈압, 평균 16mmHg(15%) 감소되었으며(Fig. 2), 수축기 혈압은 고도의 고혈압 환자 1예와 중등도 고혈압 환자 2예를 제외하고는 모두 150mmHg이하로 감소되었고, 확장기 혈압은 고도 고혈압 환자 1예와 중등도 고혈압환자 3예를 제외하고는 모두 90mmHg이하로 감소되었다.

혈압 변화의 정도를 Table 3과 같은 기준으로 평가하면 좌위에서 수축기 혈압이 20mmHg 이상 뚜렷이 감소했던 경우는 21예(78%)였고 확장기 혈압이 10mmHg 이상 뚜렷이 감소했던 경우는 18예(67%)였다.

체위에 따라 혈압변화를 보면 약물투여전에는 와위에 비해 입위에서 수축기 혈압은 평균 2 mmHg하강, 확장기 혈압은 평균 1mmHg상승되었고 arotinolol투여후에는 수축기 혈압은 평균 4 mmHg하강, 확장기 혈압도 평균 1mmHg 하강되었다(Fig. 3). Arotinolol투여후 입위에서 수축기

Table 3. Judgement on hypotensive effect by the degree of pressure drop(Δp)

	Systolic Δp	Diastolic Δp
1. Remarkable fall	$> -30\text{mmHg}$	> -15
No. of case	15	9
2. Fall	$-29 \sim -20$	$-14 \sim -10$
No. of case	6	9
3. Slight fall	$-19 \sim -10$	$-9 \sim -5$
No. of case	6	9
4. No change	± 9	± 14
No. of case	0	3
5. Slight rise	$+10 \sim +19$	$+5 \sim +9$
No. of case	0	0

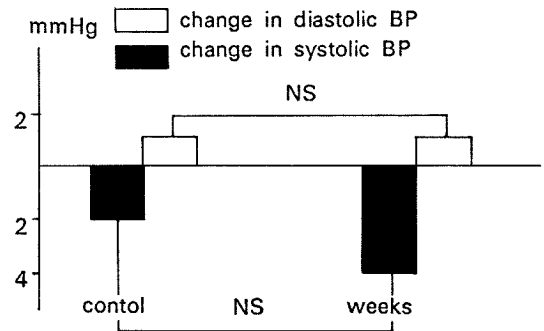


Fig. 3. Effects of arotinolol on blood pressure change on standing.

혈압이 30mmHg이상 감소되는 경우는 없었고 확장기 혈압이 15mmHg감소된 경우가 1예 있었으나 기립성 저혈압에 의한 증상은 호소하지 않았다.

경도 고혈압 환자 12예중 8예는 1일 20mg의 arotinolol로 혈압이 조절되었으며, 3예는 1일 30mg으로, 1예는 1일 10mg으로 조절되었다. 경도 고혈압 환자의 좌위 혈압 변화는 약물투여전 $165 \pm 19 / 99 \pm 6\text{mmHg}$ 에서 8주간 arotinolol투여 후 $136 \pm 5 / 89 \pm 4\text{mmHg}$ 로 감소되었으며 수축기 혈압은 전예에서 140mmHg이하로 감소되었고 확장기 혈압은 1예를 제외하고는 모두 90mmHg이하로 감소되었다.

중등도 및 고도 고혈압 환자 15예중 6예는 1일 20mg의 arotinolol로 혈압이 조절되었으며 9예는 1일 30mg으로 증량이 필요했다. 중등도 및 고도

Table 4. Changes of clinical laboratory findings after 8 weeks' treatment of arotinolol

	Control	8 weeks
ALP(U/L)	69± 24	65± 16
AST(U/L)	19± 5	19± 6
ALT(U/L)	19± 10	16± 12
BUN(mg%)	14± 4	13± 2
Creatinine(mg%)	0.8± 0.1	0.7± 0.2
Na ⁺ (mEq/L)	142± 0.4	140± 2
K ⁺ (mEq/L)	4.3± 0.4	4.5± 0.5
Total cholesterol(mg%)	171± 27	181± 37
HDL cholesterol(mg%)	39± 7	35± 9
Triglyceride(mg%)	143± 87	156± 82

Table 5. Adverse reactions

	Improvement	Aggravation
Insomnia		1
Sleepiness		1
Anorexia		1
Dry mouth	1	—
Headache	6	3
Weakness, malaise	3	3
Impotence		1
Cold extremities		3
Numbness		4
Abdominal pain & diarrhea	1	—
Cases with adverse reactions		10(37%)

고혈압 환자의 좌위 혈압변화는 약물 투여전 173±15/113±7mmHg에서 8주간 arotinolol 투여후 144±14/93±8mmHg로 감소되었으며 수축기 혈압과 확장기 혈압은 각각 8예에서 140mmHg, 90mmHg 이하로 감소되었다.

2) 심박수의 변화

arotinolol 투여전 72±8회/분에서 약물투여 2주 후 65±7회/분($p<0.01$)로 유의하게 감소되어 8주 후에는 62±5회로 약물투여전에 비해 평균 10회/분 감소되었으나(Fig. 2) 심박수가 50회/분 이하로 심히 감소되는 경우는 없었다.

3) 검사실 소견의 변화

12예에서 arotinolol 12주 투여후 시행한 혈중 ALP, AST, ALT, BUN, creatinine Na⁺, K⁺, total cholesterol, HDL cholesterol 및 중성 지방은 모두 약물 투여전에 비해 유의한 변화는 없었다.

4) 부작용

8주간의 arotinolol 투여 중 총 10예(37%)는 불면, 졸리움, 식욕부진, 두통 권태감, 성기능장애, 수족 냉증 혹은 저림 등이 출현 혹은 악화되었으나 두통은 악화되는 경우보다 호전되는 경우가 많아 이를 제외시키면 8예(30%)에서 출현하였다.

고 안

Arotinolol은 막안정작용이나 교감신경 고유자극작용이 없는 비 선택성 β 수용체 차단제로서 propranolol의 3~5배의 β 수용체 차단작용이 있고 phenolamine의 약 $\frac{1}{10}$ 정도의 약한 α 수용체 차단작용이 있어 경도 및 중등도의 본태성 고혈압 환자나 협심증, 빈맥성 부정맥의 치료에 이용할 수 있으며 혈중 농도의 반감기는 약 7시간으로 1일 2회 투여하여 충분한 임상 효과를 얻을 수 있다²⁾.

Arotinolol의 강압효과에 관한 본 연구의 결과는 대부분 경도 및 중등도 고혈압 환자에서 수축기 혈압은 평균 31mmHg(15%), 확장기 혈압은 평균 16mmHg(15%) 감소되었고 수축기 혈압이 20 mmHg이상 뚜렷이 감소한 경우는 78%, 확장기 혈압이 10mmHg이상 뚜렷이 감소된 경우가 67%였으며 이러한 결과는 池田등³⁾의 결과인 69%와 근사하였다. 池田등은 본태성 고혈압 환자에 대한 arotinolol의 강압효과는 이중 맹검군간의 비교실험에서 propranolol의 54%에 비해 더 양호하다 하였다. 또한 체위에 따른 혈압 변화에 대한 본 연구의 결과에서 arotinolol은 기립성 저혈압을 유발하지 않았으며 이는 池田등³⁾의 결과와 일치되었다. 이와 같이 arotinolol이 labetalol과 같이 α 수용체 차단작용이 있음에도 기립성 저혈압이 잘 발생되지 않는 것은 labetalol($\alpha/\beta = \frac{1}{3}$)에 비해 α/β 수용체 차단 작용비가 $\frac{1}{8}$ 로 α 수용체 차단작용이 약하기 때문으로 추정된다.

arotinolol에 의한 맥박수의 변화에 관한 본 연구의 결과는 2주후 유의하게 감소되어 8주후에는 평균 10회/분 감소되었으며 이는 池田등³⁾의 결과와 근사하였으나 본 연구에서는 池田등의 결과와는 달리 맥박수가 50회 이하로 심히 감소된 경우는 없었다. 이와 같은 arotinolol의 맥박수 감소효과는 β 수용체 차단작용에 기인될 것으로 사료된다.

Arotinolol투여에 의한 검사실 소견의 변화에 관한 본 연구의 결과는 간기능, 신기능, 혈중 전해질, 혈중 cholesterol이나 중성지방에는 특별한 영향이 없었다. 그러나 池田등³⁾은 중성지방이 다소 증가한다 하였으며 이러한 상이한 결과에 대해서는 추후 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

Arotinolol의 부작용으로 본 연구에서는 30%에서 불면 혹은 졸리움, 식욕감퇴, 권태감, 성기능장애, 수족냉증 및 저림등이 보였고 이와 같은 부작용의 빈도는 池田등³⁾의 14.3%보다 훨씬 높았으며 이러한 차이는 주로 본 연구에서 말초순환장애 혹은 Raynaud현상이 있었던 환자를 제외시키지 않았기 때문으로 추정된다. 따라서 arotinolol은 다소의 α 수용체 차단작용이 있다 해도 β 수용체 차단작용에 의한 말초순환장애를 완전히 해소시키지는 못할 것으로 추정되었다.

결 론

β 수용체 차단작용외에 α 수용체 차단작용도 갖는 arotinolol의 항고혈압제로서의 치료효과를 알기 위하여 본태성 고혈압환자 27예를 대상으로 arotinolol을 1일 20~30mg 8주간 투여 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 좌위 혈압은 약물투여전 $168 \pm 16/106 \pm 10$

mmHg에서 8주간 arotinolol투여 후 $137 \pm 10/90 \pm 6$ mmHg로 유의하게 감소되었으며 수축기 혈압은 평균 31mmHg(18%) 확장기 혈압은 평균 16mmHg(15%)감소되었다.

2) 수축기 혈압이 20mmHg이상 뚜렷이 감소했던 경우는 21예(78%)였고 확장기 혈압이 10mmHg 이상 뚜렷이 감소했던 경우는 18예(67%)였다.

3) 심박수는 arotinolol투여 2주후부터 유의하게 감소되어 8주후에는 평균 10회/분 감소되었다.

4) arotinolol투여후 간기능, 신기능, 혈중 Na^+ , K^+ 농도, 혈중 총 cholesterol, HDL cholesterol이나 중성지방에는 유의한 변화는 없었다.

5) 총 8예(30%)에서 불면, 졸리움, 식욕부진, 권태감, 성기능장애, 수족냉증 혹은 저림등의 부작용이 관찰되었다.

이상의 결과로 보아 arotinolol은 심부전, 고도의 서맥이나 심전도장애 혹은 말초순환장애가 없는 고혈압 환자의 치료에 유용할 것으로 사료되었다.

References

- 1) Kaplan NM : *Clinical hypertension. 4th edition* p218 Williams & Williams
- 2) 海老原昭夫・原見：弱い α -遮断作用を有け、けかも半減期の長い β -遮断薬, arotinolol(アルマー[®]) *current therapy* 5 : 107, 1987
- 3) 池田正男・稻垣義明・梶原長雄・石井當男・河合忠一・増山善明・國府遼郎・荒川規矩男：本態性高血圧に對する Arotinolol 單獨なツひに Thiazide 系利尿劑併用時の臨床效果—Propranolol な對照とけに二重盲検群間比較試験—, 臨床群 劑價 12(3) : 611, 1984