Original Articles Korean Circulation J 2000;30(2):174-182

본태성 고혈압 환자에 대한 염산 베반토롤(Bevantolol HCl)의 유효성 및 안전성

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실,[1] 연세대학교 의과대학 심장내과학교실,[2]
인제대학교 의과대학 순환기내과학교실[3]

최소연[1] · 신준한[1] · 김한수[1] · 탁승제[1] · 최병일[1] · 김동수[2]
장양수[2] · 김현승[2] · 류종철[3] · 김두일[3] · 김동수[3]

Efficacy and Safety of Bevantolol HCl in Treating Essential Hypertension

So-Yeon Choi, MD[1], Joon-Han Shin, MD[1], Han-Soo Kim, MD[1], Seung-Jea Tahk, MD[1], Byung-il William Choi, MD[1], Dong-Soo Kim, MD[2], Yang-Soo Jang, MD[2], Hyun-Seung Kim, MD[2], Jong-Cheol Ryu, MD[3], Doo-il Kim, MD[3] and Dong-Soo Kim, MD[3]

[1]Department of Cardiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, [2]Department of Internal Medicine, Yonsei University, Seoul, [3]Department of Cardiology, Inje University School of Medicine, Pusan, Korea

ABSTRACT

Background : Bevantolol HCl was developed as the first antihypertensive agent that has selective β1 and α1 blocking effects with an additional calcium antagonistic activity. It's expected that antihypertensive effect is comparable to other beta-blockers without any significant adverse effect on lipid and glucose metabolism observed in other drugs, and It has less negative inotropic effect due to peripheral vasodilatation mediated through α1 and calcium channel blocking effects. To evaluate the antihypertensive effect and safety of bevantolol HCl, we investigated 73 patients with mild to moderately severe essential hypertension. **Methods** : Patients who showed either systolic blood pressure 150-209 mmHg or diastolic pressure 95-119 mmHg, were enrolled in this study. Following placebo period of 2weeks, bevantolol HCl was administered in daily dose of 100-200 mg for 12 weeks. **Results** : Of the 73 patients, 55 patients who were able to receive bevantolol HCl were observed for the safety and 45 patients who completed this study were evaluated for the antihypertensive effect of the drug. 1) Antihypertensive effect : The mean systolic and diastolic blood pressure significantly decreased from 156.7±11.7 mmHg to 144.0±16.7 mmHg and from 101.6±6.4 mmHg to 93.2±9.7 mmHg in two weeks of observation in 37/45 patients (82.2%) and was consistently effective for 12 weeks ($p<0.01$). Blood pressure under 139/89 mmHg was achieved in 20 out of 45 patients (44.4%). The heart rate also declined from 74.9±10.5/min to 69.1±14.2/min and the effect lasted for 12 weeks ($p<0.01$). 2) Safety : Mild adverse effects were observed in 27 out of 55 patients. Only one patient developed a significant bradycardia with heart rate of 40/min, which required withdrawal of the drug. No significant changes in the lipid profiles were observed. **Conclusion** : Bevantolol HCl is highly effective and generally well tolerated with an acceptable safety profile in patients with mild to moderately severe essential hypertension. **(Korean Circulation J 2000;30(2):174-182)**

KEY WORDS : Bevantolol HCl · Hypertension.

논문접수일 : 1999년 10월 9일
심사완료일 : 1999년 12월 22일
교신저자 : 신준한, 442-721 경기도 수원시 팔달구 원천동 산5 아주대학교 의과대학 순환기내과학교실
전화 : (0331) 219-5712 · 전송 : (0331) 219-5708
E-mail : ajoucard@netsgo.com

서 론

고혈압은 만성 순환기계질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환으로서 1993년 WHO에 의하면 성인인구의 15 25%정도라고 보고되었으며 국내에서도 1990년 고혈압 유병률이 30세 이상에서 20%정도로 보고된 바 있다.[1-4] 이러한 고혈압은 뇌졸증, 관상동맥질환이나 신질환 등의 심혈관계 질환의 위험율을 증가시켜 성인에서의 사망과 장애의 중요원인이 되며[1)2)] 따라서 고혈압의 치료 목적은 혈압을 정상으로 유지하여 고혈압의 합병증을 예방하고 동맥경화의 촉진 작용을 차단하는데 있다.[2)]

최근 새로운 항고혈압제가 많이 개발되어 선택의 폭이 넓어졌으나 강압효과가 우수하더라도 부작용이 많으면 장기 복용하기 어려우므로 좋은 혈압강하제의 조건은 안정된 강압효과가 있고, 부작용은 적으며, 고혈압의 치료로 심혈관계 질환의 예방과 개선이 기대될 수 있어야 한다.[3)] 현재 고혈압에서 1차 선택제로 사용되는 베타차단제는 장기투여에서 유용성이 확립되었고, 관상동맥질환의 위험율을 감소시키는 것으로 알려져 있으나 그 약리작용에 기초를 둔 부작용으로 서맥, 심부전 및 방실전도장애 등의 심억제작용, 피부냉감 등의 말초순환장애, 저혈당 증세의 차단 등이 있어 선택에 제한이 있다.[1)2)5)] 그러나 베타차단제 중에서도 베타1 선택성을 가지는 차단제는 비선택성 베타차단제과 비교하여 안전성이 높고 알파차단효과를 함께 지닌 베타차단제는 부작용을 보완할 수 있을 것으로 기대된다.[3)]

염산 베반토롤은 심선택성이 있는 베타1 차단작용에 부가하여 알파1 차단작용 및 칼슘길항작용을 가지는 약제로 이제까지의 베타차단제와 동등한 혈압강하 효과를 보이면서 그 약리작용에 기초하여 심억제작용이 약하고, 말초순환 및 지질과 당대사에 영향을 주지 않는 특징을 가진 새로운 베타차단제로서 고혈압치료에 매우 유용할 것으로 여겨진다.

따라서 본 연구는 국내의 경중에서 중등증의 본태성 고혈압환자를 대상으로 염산 베반토롤 50 mg/회, 2회/일(2주후 titration, 증량시 100 mg/회, 2회/일)를 12주간 투여하여 위약을 투여한 관찰기와 비교함으로써 강압효과 및 안전성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

연구대상은 아주대학교 의과대학 부속병원, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원, 인제대학교 의과대학 부산백병원에서 97년 5월 23일부터 98년 2월 4일까지 본태성 고혈압으로 진단된 30세에서 70세의 남녀로 혈압수치가 위약투여기의 종료시점에 2회 측정하여 그 평균치가 수축기 혈압 150 mmHg이상 또는 확장기 95 mmHg이상의 한쪽을 만족할 경우로 하였다.

그러나 이차성 고혈압이 의심되거나 확진된 경우, 수축기 혈압 210 mmHg이상이거나 확장기 혈압이 120 mmHg이상인 중증 고혈압 환자, 심근경색의 기왕력이 있는 환자, 뇌졸증의 기왕력이 있거나 증상이 있는 환자, 울혈성 심부전, 서맥(50회/분 미만), 방실차단, 동방차단 및 심방세동이 있는 환자, 심인성 쇼크, 폐성고혈압에 의한 우심부전이 있는 환자, 기관지 천식, 만성기관지염, 만성폐기관지염, 알레르기성 비염, 기타 만성호흡기질환이 있는 환자, 간효소 수치(ALT/AST)가 정상범위 상한치의 두배를 넘는 환자, 신기능 장애(serum creatinine>2 mg/dl)가 있는 환자, 조절이 안되는 당뇨병, 당뇨병성 케톤산증, 대사성산증이 있는 환자, 임산부, 적당한 피임방법을 실시하지 않은 가임여성, 수유중의 환자, 기타 주치의가 대상으로서 부적당하다고 판단되는 환자는 연구대상에서 제외하였다.

연구대상이 되는 모든 환자는 연구에 대한 제반설명을 받은 후 자발적인 동의하에 본 연구에 참여하였다.

약물투여방법 (Fig. 1)

본 임상시험은 동일인에서 위약을 투여한 위약투여기와 염산 베반토롤을 투여한 치료기를 비교함으로써 약제의 유효성 및 안전성을 알아보고자 하였다.

투여방법은 크게 제거기(wash out period), 위약투여기(placebo period), 치료기(treatment period)로 나누어 제거기는 기존에 투여 받고 있던 모든 항고혈압제의 유지효과를 제거하기 위해 1주일 동안 투여 받고 있던 항고혈압제의 투여를 중지하도록 하고, 위약투여기는 위약을 1회 1정, 1일 2회 2주간 투여한다. 단, 피험자의 안전성을 고려하여 JNC V[3)](The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection,

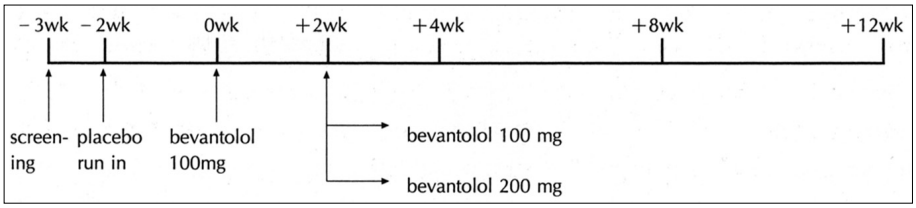

Fig. 1. The time schedule of clinical trial of bevantolol HCl.

Evaluation and Treatment of High Blood Pressure : hypertension stage 1 : systolic 140 159, diastolic 90 99, stage 2 : systolic 160 179, diastolic 100 109, stage 3 : systolic 180 209, diastolic 110 119, stage 4 : >210, diastolic >120 in blood pressure(mmHg))의 분류로 기준 제 3기에 해당하고 기타 다른 조건이 본 임상시험에 적합한 환자 중 고혈압 치료경험이 없는 환자 또는 1주일간 항고혈압제를 복용하지 않은 환자는 제거기없이 위약을 투여하고 적어도 1주일 간격을 두고 실시기관을 재방문, 반복 측정하여 혈압이 JNC V기준 제 3기와 일치할 경우 위약을 중지하고 바로 치료제를 투여하였다. 치료기는 12주로 하여 염산 베반토롤 1일 100 mg(50 mg씩 분복)을 투여하여 2주후에 충분한 강압효과가 얻어진 경우는 동일량을 연속 투여하였다. 강압효과가 불충분하거나 내성이 양호한 경우는 1일량 200 mg(100 mg씩 분복)으로 증량하여 10주간 연속 투여하였다.

시험기간동안 원칙적으로 시험약 이외의 각종 항고혈압제(이뇨제, 베타차단제, 칼슘길항제, ACE 억제제 등)나 기타 강압효과에 영향을 미친다고 생각되는 약물은 투여를 중단하였다.

각종검사

시험 전 충분한 문진 및 혈압과 맥박수를 비롯한 전반적인 이학적 검사를 시행하였으며 혈압의 중등도 판정은 위약투여기에 JNC V를 기준으로 하였다.

체중은 위약투여기 및 치료 종료시에 측정하였으며, 심전도는 치료기 및 종료시에, 흉부 X선은 위약투여기에 시행하였다. 일반 임상검사는 혈액학적 검사로 적혈구, 백혈구 및 혈소판 수, 백혈구 분획, 혈색소, 헤마토크릿을 측정하였고, 생화학적 검사(alanine transaminase(ALT), aspatate transaminase(AST), alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, creatine phosphokinase, total protein, albumin, total bilirubin, BUN, glucose, creatinine, uric acid, electrolyte(Na, K, Cl), calcium, phosphate, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride) 및 요검사((Dipstic) : protein, glucose, 침사(적혈구. 백혈구, 원주))를 위약투여 전, 위약 투여 종료시, 치료기 2주째 및 12주째 종료시(또는 약물 투여중지시)에 실시하였다. 또한 치료종료시 비정상적 소견을 보인 환자의 경우 추후 관찰기간(시험종료후 2주 이내)에 다시 검사를 실시하였다.

치료기, 치료 종료시, 추후 관찰기간시에 제반 증상을 조사해서 각 증상의 정도를 없음(0), 약함(1), 강함(2)의 세단계로 분류하였다.

평가방법

혈압강하 효과의 평가는 위약 투여 종료시 측정한 2회의 혈압 평균치를 기준으로 하여 치료 종료시 측정한 2회의 혈압 평균치와의 차이를 기초로 판정하였다.

수축기혈압 20 mmHg이상, 확장기혈압 10 mmHg이상, 평균혈압 13 mmHg이상 감소는 하강, 수축기혈압 19 10 mmHg, 확장기혈압 9 5 mmHg, 평균혈압 12 7 mmHg의 감소는 하강경향, 수축기혈압 9 mmHg이하의 감소나 증가, 확장기혈압 4 mmHg이하의 감소나 증가, 평균혈압 6 mmHg이하의 감소나 증가는 불변, 수축기혈압 10 mmHg이상, 확장기혈압 5 mmHg이상, 평균혈압 7 mmHg이상 증가인 경우는 상승으로 판정하였다. 또한 강압치료의 목표는 가능한 혈압을 정상 또는 정상에 가깝게 내리고 유지하는데 있으므로 혈압 정상화율의 산출은 혈압이 139/89 mmHg 이하로 하강된 증례의 빈도로 산출하였다.

부작용을 포함한 안전성의 평가기준으로 자타각증상은 위약 투여기에 보이지 않고, 치료기에 새로 발견한 경우 또는 위약 투여기에 보인 자타각증상이 치료기에 명확하게 악화된 경우, 그리고 시험약과의 인과관계를 명백하게 부정할 수 있는 경우를 제외한 모든 증상을 부작용으로 취급하였다. 임상검사 소견 각 항목에 관해

서 위약 투여기의 결과와 시험종료시에 측정한 결과를 비교하여 임상검사수치가 정상 범위내로부터 이상으로 유의하게 변화된 경우 및 이상수치의 유의한 악화가 있는 경우에는 부작용으로 취급하였다.

부작용은 증상 및 신체적 소견에 따라서 경증, 중등증, 중증으로 나누고 그 내용, 발견시기, 정도를 기록하였다.

자료분석 및 통계

혈압, 맥박수, 일반 임상검사치들의 자료에 대하여 t-test 또는 Wilcoxon test 등을 이용하여 위약 투여기와 치료기를 비교하였다.

결 과

대상환자의 임상적 특징(Table 1)

본 임상시험에 참여한 대상자는 총 73명으로 시험약을 투여받은 환자가 55명, 위약만을 투여받고 시험을 완료하지 못한 경우는 18명이었다. 시험약을 투여받은 환자 55명 중 12주의 투약을 완료한 경우가 46명(84%), 탈락이 9명(16%)이었다. 시험을 완료한 피험자 중 1일 용량 200 mg을 유지한 경우는 24명이었고 2주시 일일 200 mg으로 증량한 경우가 22명이였으며, 탈락한 환자는 병원에 내원하지 않은 경우가 4명, 부작용으로 인해 중지한 경우가 2명, 환자가 약을 거부한 경우가 2명, 증상이 호전되지 않아 시험을 중단한 경우가 1명이었다. 위약만 투여받고 시험약 투여전 위약투여기에 시험을 중지한 경우는 선정기준 위반 4명, 제외기준 4명, 기타 사유가 10명이었다.

본 임상시험에 참여한 환자 73명 중 남자는 37명(51%), 여자는 36명(49%)으로 남녀 성별의 차이는 없었다. 연령은 30대가 10명(14%), 40대가 20명(27%), 50대가 23명(32%), 60대가 16명(22%), 70대가 4명(6%)으로 평균 52±11세였다. 위약 투여기에 측정한 체중은 평균 65.5±10.1 kg이었고 시험 종료시 체중은 65.8±9.9 kg으로 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 평균신장은 162.4±8.0 cm이었다.

Table 1. Baseline clinical characteristics (n=73)

Parameters	Total
Male sex	37 (50.7%)
Mean age (yr-old)	52.0±10.6
Body weight (kg)	65.5±10.1
Height (cm)	162.4± 8.0
Presence of other medical history	21 (28.8%)
Family history of hypertension	35 (47.9%)
Mean duration of hypertension (yr)	4.8± 3.9
previous pharmacological treatment	40 (54.8%)

과거력상 고혈압이외의 다른 합병증의 기왕력이 있는 경우는 21명(29%), 없는 경우는 52명(71%)이었고, 고혈압의 가족력이 있는 경우가 35명(48%), 없는 경우가 24명(33%), 불명인 경우가 14명(19%)이었다.

대상자들의 치료전 고혈압 중증도는 JNC V를 기준으로 stage 2가 40명(55%)으로 가장 많았고, stage 1이 17명(23%), stage 3가 15명(21%), stage 4는 1명(l%)이었다. 환자의 55%(40/73)가 본 약제투여 이전에 항고혈압제를 복용한 경험이 있었고, 45%(33/73)는 고혈압 치료가 처음이었다. 또한 고혈압의 투병기간은 1 5년이 47%(34/73)로 가장 많았고 1년 미만이 32%(23/73), 6 10년이 18%(13/73), 11년이상이 4%(3/73)이었으며, 평균 4.8±3.9년이었다.

유효성과 안정성

대상환자 총 73명 중에서 계획대로 약물을 투여할 수 있었던 45명을 대상으로 유효성을 평가하였고(1명은 시험기간 중 병용금지 약물인 H2 수용체 길항제 복용), 실제 약물을 복용하였던 55명의 환자를 대상으로 약물의 안전성을 평가하였다.

유효성 평가

혈압 및 맥박수의 변화(Figs. 2 and 3)

혈압은 수축기, 확장기 혈압 모두 위약투여기의 기준혈압(수축기 156.7±11.7 mmHg, 확장기 101.6±6.4 mmHg, 평균혈압 120.0±6.5 mmHg)에 비해 약물투여 2주안에 유의하게 하강(수축기 144.0±16.7 mmHg, 확장기 93.2±9.7 mmHg, 평균혈압 110.1±11.1 mmHg)되어 이후 12주까지 안정되게 유지(수축기 136.3±18.3 mmHg, 확장기 96.8±9.3 mmHg, 평균혈압 103.3±11.7 mmHg)되었다. Paired t-test에 의한 유의성 검정결과 투여 2주, 4주, 8주 및 12주째에 혈압이 통계적으로 모두 유의하게 감소하였음을 보여주었다($p<0.01$). 맥박수 또한 위약투여기시 74.9

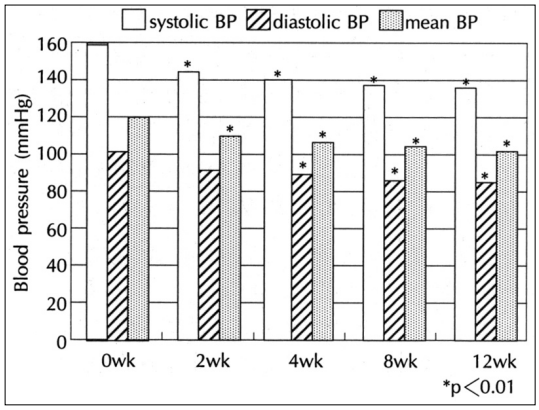

Fig. 2. The changes of blood pressure during treatment.

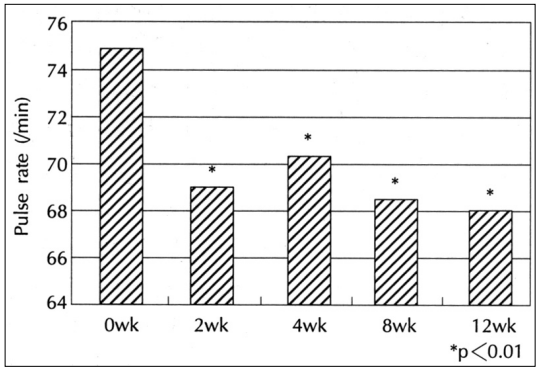

Fig. 3. The change of pulse rate during treatment.

±10.5회/분에서 투여 2주 후 69.1±14.2분/회로 감소되어 12주까지 안정되게 유지(68.1±8.2분/회)되었다($p<0.01$).

강압효과(Table 2 and 3, Fig. 4)

약물 투여 12주 후 강압효과는 하강 73.3%(33/45), 하강경향 8.9%(4/45), 불변 15.6%(7/45), 상승 2.2%(1/45)로 나타났다. 투여용량에 따른 강압율은 일일 100 mg투여군은 87%(20/23)였고 일일 200 mg투여군은 59.1%(13/22)였다. 치료전 고혈압의 중증도에 따른 강압율은 JNC V기준 stage 1이 71.4%(5/7), stage 2가 76.7%(23/30), stage 3가 62.5%(5/8)로 나타났다.

혈압정상화(Table 2 and 3)

강압효과를 나타낸 환자중 139/89 mmHg미만의 정상혈압으로 하강한 증례는 44.4%(20/45)였고, 1일 투여용량 100 mg군의 혈압정상화율은 47.8%(11/23), 200 mg군은 40.9%(9/22)였다. 또한 치료전 고혈압의 중증도에 따른 혈압정상화율은 JNC V기준 stage 1에서 57.1%(4/7), stage 2가 50.0%(15/30), stage 3가 12.5%(1/8)로 나타났다.

Table 2. Antihypertensive effects according to daily dosage (n=45)

Dosage	Decreased*	Slightly decreased*	Unchanged*	Elevated*	*Normalized**
100 mg/day	20 (87.0%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)	0 (0%)	*11 (47.8%)*
200 mg/day	13 (59.1%)	3 (13.6%)	5 (22.7%)	1 (4.5%)	*9 (40.9%)*
Total	33 (73.3%)	4 (8.9%)	7 (15.6%)	1 (2.2%)	*20 (44.4%)*

*Decreased : a decrease in blood pressure of systolic≥20 mmHg, diastolic≥10 mmHg and mean≥13 mmHg, Slightly decreased : a decrease in blood pressure of systolic 19 - 10 mmHg, diastolic 9 - 5 mmHg, and mean 12 - 7 mmHg, Unchanged : a decrease or increase in blood pressure of systolic≤9 mmHg, diastolic≤4 mmHg and mean≤6 mmHg, Elevated : an increase in blood pressure of systolic≥10 mmHg, diastolic≥5 mmHg and mean ≥7 mmHg, Normalized : a decrease in blood pressure of systolic≤139 mmHg and diastolic≤89 mmHg

Table 3. Antihypertensive effects according to severity of hypertension (n=45)

Stage	Decreased*	Slightly decreased*	Unchanged*	Elevated*	*Normalized**
Stage 1	5 (71.4%)	0 (0%)	2 (28.6%)	0 (0%)	*4 (57.1%)*
Stage 2	23 (76.7%)	3 (10.0%)	3 (10.0%)	1 (3.3%)	*15 (50.0%)*
Stage 3	5 (62.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	0 (0%)	*1 (12.5%)*
Total	33 (73.3%)	4 (8.9%)	7 (15.6%)	1 (2.2%)	*20 (44.4%)*

*Decreased : a decrease in blood pressure of systolic≥20 mmHg, diastolic≥10 mmHg and mean≥13 mmHg, Slightly decreased : a decrease in blood pressure of systolic 19 - 10 mmHg, diastolic 9 - 5 mmHg, and mean 12 - 7 mmHg, Unchanged : a decrease or increase in blood pressure of systolic≤9 mmHg, diastolic≤4 mmHg and mean≤6 mmHg, Elevated : an increase in blood pressure of systolic≥10 mmHg, diastolic≥5 mmHg and mean ≥7 mmHg, Normalized : a decrease in blood pressure of systolic≤139 mmHg and diastolic≤89 mmHg

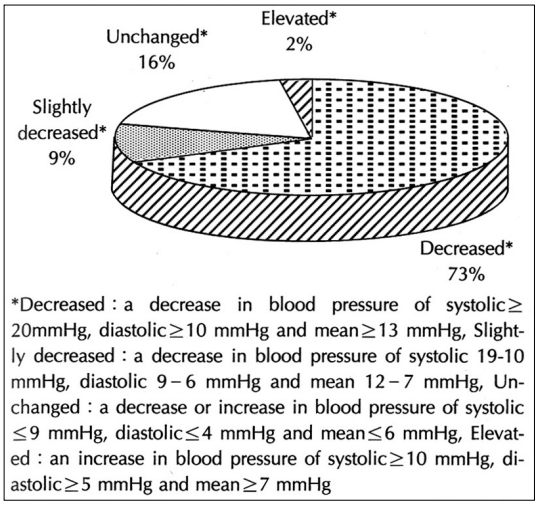

Fig. 4. The overall antihypertensive effects.

안전성 평가

자타각증상

본 임상시험에 참여한 환자중 위약투여기 및 치료기에 자각증상을 호소한 경우는 43명으로 위약투여기시 37명(총 73명 중), 치료기시 19명(총 55명 중)이었다. 위약투여기시 나타난 증상으로는 두통 22명(30%), 두중감 8명(11%), 복부불쾌감 4명(6%), 현기증 3명(4%), 흉통 및 흉부불쾌감 4명(6%), 기침 2명(3%), 변비 2명(3%), 손저림 및 발저림 2명(3%), 요통 1명(1%), 관절통 1명(1%), 부종 1명(l%), 가려움증 1명(l%), 불면증 1명(1%), 식욕감퇴 1명(1%), 구갈 1명(1%)이었다. 치료기시 나타난 증상은(새로 생기거나, 기존의 증상이 악화되거나(일시적인 증상의 악화 포함), 기존의 증상이 호전되었으나 아직도 남아있는) 두통 12명(22%), 현기증 7명(13%), 두중감 3명(6%), 흉통 및 흉부불쾌감 4명(7%), 소화불량, 속쓰림 및 복부불쾌감 등의 위장관 장애가 5명(9%), 요통 3명(6%), 체중증가 2명(4%), 그외 발저림, 구갈, 소양증, 부종, 오심, 기운없음, 비출혈 등이 각각 1명(2%)이었다. 치료기에 나타난 증상들은 대부분 일과적이고 경미하였으나, 심한 두통을 호소한 1명과, 심한 현기증을 호소한 1명은 약물 투여를 중지하였고, 체중 증가를 호소한 1명은 심한 서맥이 동반되어서 약물투여를 중지하였다. 호소한 증상의(총 65건) 개선정도는 개선이 14%(9/65), 약간개선이 25%(16/65), 불변이 14%(9/65), 악화 48%(31/65)였다. 악화로 나타난 증상 중 12건은 일시적이었고 또 대부분의 새로 생겨난 증상이 약물과 직접적인 관련이 있다고 여겨지는 것은 많지 않았으나 약물의 투여와 관련되었던 증상으로 현기증이 3명에서 나타났고, 그중 1명은 증상이 심하여 약물 투여를 중지하였다.

일반 이학적 검사 및 임상검사

이학적 검사상 약물투여 전 맥박수가 60회/분 미만의 서맥을 보인 경우가 3명, 100회이상의 빈맥을 보인 경우가 2명이었다. 서맥을 보인 3명은 모두 동성서맥이었고 맥박수가 50회/분 이상이어서 약물을 투여하였으며 이들 중 1명은 약물 투여 후 맥박수 40회/분의 심한 동성서맥이 나타나 2주째 약물 투여를 중지하였다.

흉부 X-선 검사나 심전도 검사상 약물 투여 전후 특이한 변화는 없었다. 약물 투여 전 심전도에서 1도 방실차단의 소견을 보이는 환자는 3명이었는데, 이들은 모두 서맥이 없었고 1명은 위약 투여기에 임상시험을 자의로 중지하였으나, 2명은 시험종료까지 서맥이나 방실차단의 악화는 없었다.

혈액학적 검사로 적혈구 수, 백혈구 수, 혈소판 수, 혈색소, 헤마토크릿, 백혈구 분획을 검사하였는데 약물 투여 전후에 각 검사의 통계학적인 변화는 없었다.

혈청 생화학적 검사에서 간효소치인 AST는 평균 25.7±7.4 U/l에서 26.9±8.6 U/l로, 총 단백질은 7.5±0.5 g/dl에서 7.6±0.5 g/dl로, uric acid는 5.6±1.5 mg/dl에서 5.8±1.5 mg/dl로, 칼륨은 4.1±0.3 mg/l에서 4.3±0.3 mg/l로 통계적으로 유의한 증가를 보였으며($p<0.05$), creatine phosphokinase는 118.4±79.6 U/l에서 108.0±76.8 U/l로, creatinine은 1.0±0.2 mg/dl에서 0.9±0.2 mg/dl로 유의하게 감소하였으나($p<0.05$), 이런 변화들은 모두 정상 범주 내에서 이루어진 변화였다.

지질검사상 약물 투여 전후의 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤 및 중성지방의 통계학적 유의미한 변화는 없었다. 총 콜레스테롤은 투여전 220 mg/dl미만에서 220 mg/dl이상으로 증가한 경우가 3명 있었으나 모두 250 mg/dl이하였다. 고밀도 콜레스테롤의 경우 45 mg/dl미만으로 감소한 경우가 6명, 45 mg/dl이상으로 증가한 경우가 3명이었다. 중성지방은 그 변화가 매우

다양하였는데 일반적으로 반드시 치료해야하는 적응증의 정도인 1000 mg/dl이상인 경우는 치료 전후에 한 명도 없었다.

이상반응(Fig. 5)

이상반응은 안전성 평가대상 총 55명중 27명(49%)에서 발현되었고 발현건수는 42건(76%)으로 나타났다. 발현된 이상반응에서 시험약과 인과관계가 있는 것으로 판단된 경우는 16명(29%)에서 20건(36%)이었다. 시험약과 인과관계가 있는 이상반응은 중성지방의 증가 15%(8/55), 현기증 6%(3/55), 동성서맥 4%(2/55), 체중증가 4%(2/55), 간효소치(ALT/AST)의 증가 4%(2/55)였고, 저혈압, 총 콜레스테롤 상승과 고칼륨혈증이 각각 2%(1/55)이었으나 그 정도가 대부분 경증이거나 중등증이었다.

개괄안전도

시험을 종료한 환자를 대상으로 부작용 및 임상검사치를 종합적으로 고려하여 개괄안전도를 평가하였다. 안전성에 전혀 문제가 없는 경우가 36%(16/45), 약간 문제가 있을 수 있는 경우가 36%(16/45)였고, 문제가 있을 수 있는 증례는 2%(1/45)로 나타났다.

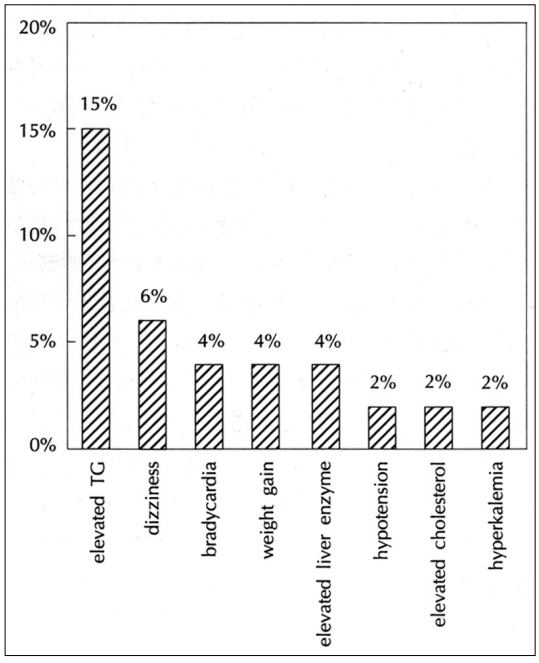

Fig. 5. The drug related side dffects (n=55).

유용도

안전성을 고려한 염산 베반토롤의 유용도는 유용의 경우가 73.3%, 약간 유용한 경우가 8.9%로 우수하였다.

고 안

본 연구에서 유효성평가가 가능했던 45명을 대상으로 염산 베반토롤의 혈압강하의 유용도는 73.3%로 우수하였고, 이는 일본에서 보고된[5] 강하율 79.3% 및 미국에서 보고된[6] 강하율 77%와 거의 유사하였다. 본 임상시험에서 남자에서의 혈압강하율은 87.0%(20/23)인데 비해 여자에서의 혈압강하율은 56.5%(13/22)로 남자에서 효과가 더 우수하였지만 현재까지 알려진 바에 의하면 베타차단제의 효과는 남녀에서 동등하고,[7] 또 염산 베반토롤을 투여한 다른 연구에서도 이러한 차이점은 없었다. 따라서 본 임상시험에서의 염산 베반토롤의 성별에 따른 차이는 선택적 오류의 가능성이 높다. 그 이유로는 본 실험의 치료기준상 하강이라고 판정받지 못한 여자환자 9명 중 5명의 치료 종료시 이완기 혈압이 90 mmHg이하인데 이는 통상적으로 고혈압의 임상치료의 목표에 도달한 상태였으며, 남자 환자군에서 하강이라고 판정받지 못한 3명 모두가 치료 종료시 이완기 혈압이 100 mmHg 이상이였으므로 이러한 차이는 통상적으로 널리 이용되는 임상적인 치료기준과 본 실험에서의 치료기준의 차이와 여자 환자군 선정에 따른 차이에서 생긴 것으로 여겨진다.

염산 베반토롤의 혈압강하효과는 약물 투여전과 투여 2주 째를 비교할 때 통계학적으로 유의한 강압효과를 나타내는 것으로 보아 약물 투여 초기부터 의미있는 혈압강하효과가 있음을 알 수 있었다. 고혈압의 중등도에 따른 강압효과는 일본의 연구결과에서[5] 경증 뿐 아니라 중증의 고혈압환자에서도 탁월한 효과가 있음을 보고하였는데 본 연구에서도 경증, 중등도의 고혈압 모두에서 우수하였고 JNC V stage 1이나 stage 2에서의 강압효과(각각 71%, 77%)가 stage 3(63%)보다 높았지만 이들 간의 통계학적 유의성은 없었다.

베타차단제의 강압효과는 교감신경의 억제 및 맥박수의 감소가 가장 중요한 약리작용 기전인데[7] 특히 맥박수의 감소는 혈압하강 뿐 아니라 심근의 산소요구량을 감소시켜 항심허혈작용에 매우 중요하지만 그 부작용으로 심한 서맥, 방실전도 장애 등이 나타날 수 있다.

본 임상연구에서 전 과정에 참여했던 환자의 맥박수는 약물투여 전 평균 75±11회/분에서 12주째 68±8회/분으로 9%의 감소가 있었으며($p<0.01$), 따라서 맥박수가 유의하게 감소함을 알 수 있었다. 그러나 12주째 모든 환자에서 맥박수는 50회/분 이상이었고 약물 복용 중 탈락된 환자들의 최종 맥박수 역시 50회/분 이상이였으며 심전도상 2도 이상의 방실차단은 나타나지 않았다. 따라서 염산 베반토롤이 가진 베타 및 알파차단효과는 베타차단효과에 의해 맥박수가 감소하나 알파1 차단효과에 따른 혈관확장과 혈류저항의 감소로 심한 심억제작용은 발현되지않아 효과적이고 안전하다고 할 수 있다. 이는 다른 베타차단제인 atenolol, propranolol과의 비교 임상시험에서 동일한 강압의 효과를 보이나 맥박수의 감소는 유의있게 적었던 결과와 유사하다.[8)9)]

지질대사에 대한 베타차단제의 영향으로는 lipoprotein lipase를 억제함으로써 고밀도 콜레스테롤 및 중성지방의 상승을 초래한다.[10)] 그러나 이런 부작용은 intrinsic sympathomimetic activity를 갖는 베타차단제는 거의 없음이 증명되었고,[11)] 알파차단제는 고밀도 콜레스테롤을 상승시키는 효과를 갖고 있다.[12)] 따라서 염산 베반토롤은 알파차단제의 효과를 함께 갖고 있어서 지질대사에 악영향을 주지 않으리라 생각되었고 실제 atenolol과의 비교 임상실험에서도[13)] 저밀도 콜레스테롤을 약 10% 정도 의미있게 감소시키고 고밀도 콜레스테롤 및 고밀도/저밀도-콜레스테롤 비도 유의하게 증가하였다. 그러나 중성지방은 통계학적으로 유의성은 없으나 증가하는 경향을 보여주었다. 본 연구에서는 총 콜레스테롤의 경우 약물 투여 전 206±40 mg/dl, 투여 후 205±34 mg/dl로 거의 변화가 없었고, 고밀도 콜레스테롤 역시 약물투여 전 후 46±12 mg/dl, 45±12 mg/dl로 변화가 없었으며, 중성지방은 204±153 mg/dl에서 230±178 mg/dl로 14%의 증가가 있었으나 통계학적인 유의성은 없었다($p>0.05$). 그러나 이중 3명에서 12주 약물 투여 후 400 mg/dl이상의 높은 혈중 중성지방 농도를 보였는데, 이중 2명은 약물 투여 전에도 높았으나 1명은 173 mg/dl로 정상의 농도를 보였던 환자였다. 본 연구는 약물의 강압효과를 보기 위한 임상시험이므로 대상환자에게 시험기간중의 철저한 식이요법을 요구하지 않았으며, 또 혈중 중성지방 농도는 혈액 채취 전 공복지속시간, 섭취한 음식물의 종류 등에 따라 검사실 성적이 매우 다양하게 나타날 수 있으므로 이에 대한 추후 연구가 더 필요하리라 생각된다.

염산 베반토롤 투여에 따른 부작용은 대부분 경미하였고 가역적이였다. 특히 베타차단제를 복용하면서 올 수 있는 심각한 부작용인 심부전, 천식발작, 3도 이상의 방실차단 등은 전혀 없었고, 대부분 현기증, 위장관장애, 일시적인 간효소치의 상승이었다. 그러나 혈중 칼륨이 1예에서 정상의 상한치까지 증가하였는데 고칼륨혈증은 심장에 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 향후 투여시 주의를 기울여야 할 사항으로 생각된다, 다른 특이할 사항은 체중의 증가인데 2명에서 나타났고, 1명은 약물 투여 2주이내에 또 1명은 약물 투여 8주째에 나타났다. 베타차단제 투여시 드믈게 체중증가가 올 수 있다고 알려져있으나 장기간 사용 시 나타난다고 알려져 있어 2주내에 체중이 증가한 것은 약물의 부작용보다는 다른 원인을 우선 찾아야 한다고 생각된다.

이상의 결과로 염산 베반토롤은 경증 및 중등도의 본태성 고혈압 환자에서 일일 100 200 mg의 2회 분복 단독 투여로 심각한 부작용없이 효과적으로 혈압을 강하할 수 있는 우수한 항고혈압제로 생각된다.

요 약

연구배경 :

염산 베반토롤은 심선택성이 있는 베타1 차단작용에 부가하여 알파1 차단작용 및 칼슘길항작용을 가지는 약제로 이제까지의 베타차단제와 동등한 혈압강하 효과를 보이면서 그 약리작용에 기초하여 심억제작용이 약하고, 말초순환 및 지질과 당대사에 영향을 주지 않는 특징을 가진 새로운 베타차단제로서 고혈압치료에 매우 유용할 것으로 여겨진다.

따라서 본 연구에서는 국내의 경중에서 중등증의 본태성 고혈압환자를 대상으로 하여 염산 베반토롤 50 mg/회, 2회/일(2주후 titration, 증량시 100 mg/회, 2회/일)를 12주간 투여하여 위약을 투여한 관찰기와 비교하여 강압효과 및 안전성을 알아보고자 하였다.

방 법 :

수축기 혈압 150 209 mmHg 또는 확장기 혈압 95 119 mmHg의 고혈압 환자를 대상으로 기존에 투여받고 있던 모든 항고혈압제의 유지효과를 제거하기 위해 1주일 동안 투여 받고 있던 항고혈압제의 투여를

중지하도록 하고(제거기), 위약을 1회 1정, 1일 2회 2주간 투여한 후(위약투여기) 12주간 염산베반토롤 1일 100 mg(50 mg씩 분복)을 투여하여 2주후에 충분한 강압효과가 얻어진 경우는 동일량을 연속 투여하였다. 강압효과가 불충분하거나 내성이 양호한 경우는 1일량 200 mg(100 mg씩 분복)으로 증량하여 10주간 연속 투여하였다(치료기).

결 과 :

혈압은 수축기, 확장기 혈압 모두 위약 투여기의 기준혈압(수축기 156.7±11.7 mmHg, 확장기 101.6±6.4 mmHg, 평균혈압 120.0±6.5 mmHg)에 비해 약물투여 2주안에 유의하게 하강(수축기 144.0±16.7 mmHg, 확장기 93.2±9.7 mmHg, 평균혈압 110.1±11.1 mmHg)되어 이후 12주까지 안정되게 유지(수축기 136.3±18.3 mmHg, 확장기 96.8±9.3 mmHg, 평균혈압 103.3±11.7 mmHg)되었으며 이러한 효과는 12주까지 지속되었다($p<0.05$). 맥박수 또한 위약투여기시 74.9±10.5회/분에서 투여 2주 후 69.1±14.2분/회로 감소되어 12주까지 안정되게 유지(68.1±8.2분/회)되었다($p<0.01$). 약물 투여 12주 후 강압효과는 하강 73.3%(33/45), 하강경향 8.9%(4/45), 불변 15.6%(7/45), 상승 2.2%(1/45)로 나타났다. 치료 전 고혈압의 중증도에 따른 강압율은 JNC V기준 stage 1이 71.4%(5/7), stage 2가 76.7%(23/30), stage 3가 62.5%(5/8)로 나타났다. 약물투여와 관련된 이상반응은 안전성 평가대상 총 55명중 16명(29%)에서 20건(36%)이었다. 시험약과 인과관계가 있는 이상반응은 중성지방 증가가 15%(8/55), 현기증 6%(3/55), 동성서맥 4%(2/55), 체중증가 4%(2/55), 간효소치(ALT/AST)의 증가가 4%(2/55)였고, 저혈압, 총 콜레스테롤 상승과 고칼륨혈증이 각각 2%(1/55)이었으나 그 정도가 대부분 경증이거나 중등증이었다. 안전성을 고려한 염산 베반토롤의 유용도는 유용의 경우가 73.3%, 약간 유용한 경우가 8.9%로 우수하였다.

결 론 :

베타1의 선택적 차단효과와 알파 차단효과 및 칼슘길항작용을 가진 염산 베반토롤은 경증, 중등도의 본태성 고혈압 환자에서 우수한 혈압강하효과를 보였으며 심각한 심억제작용이 없고 혈중 지질과 당 대사에 영향을 주지 않는 유용하고도 안전한 항고혈압제로 생각된다.

중심 단어 : 염산 베반토롤 · 고혈압.

REFERENCES

1) Norman MK. *Clinical hypertension. 7th Ed. Williams and Wilkins;1998. p.133-264.*
2) 서울대학교 의과대학 내과학교실. 최신지견 내과학. *1*판. 서울대학교 출판부;*1996. p.145-74.*
3) The Fifth Report of the Joint National Commitee on Detection. *Evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1993;153:154-83.*
4) Haralambos G, Irene G. *Modern approaches to initiation anti-hypertensive therapy. Cardiology clinics 1995;13:593-8.*
5) Noshiro T, Miura Y, Yoshinaga K, Iimura O, Saruta T, Ishii M, Yamazaki N, Arakawa K. *Clinical evaluation of bavantolol hydrochloride in patients with severe hypertension. The Cooperation Study Groups on Bevantolol in Japan. Int J Clin Pharmacol Ther 1995;33:240-45.*
6) Maclean D. *Bevantolol vs propranolol: A double blind controlled trial in essential hypertension. Angiology 1988;39:487-96.*
7) Fitzgerald JD, Singh BN. *Beta-adrenoceptor blocking drugs, In Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. Singh BN, Dzau VJ, Vanhoutte PM, Woosley RL, 1st Ed. New york, Churchill Livingstone;1994. p.85.*
8) Fairhurst GJ. *Comparison of bevantolol and atenolol for systemic hypertension. Am J Cardiol 1986;58:25E-7E.*
9) Sneden W, Fernandez PG, Vasdev S, Bolli P. *Hemodynamic and adrenergic response of bevantolol and propranolol in hypertensives. Can J Cardiol 1989;5:37-41.*
10) Salenen JT. Salonen R, Penttila I, Herranen J, Jauhiaoinen M, Rantola M, *et al. Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamin antioxidants and the risk of death from coronary artery disease. Am J Cardiol 1985;56:226-31.*
11) Vyssoulis GP, Karpanou EA, Pitsavos CE. *Differentiation of beta blocker effects on serum lipids and apolipoproteins in hypertensive patients with normolipidaemic and dyslipidaemic profiles. Eur Heart J 1987;8:928-33.*
12) Rouffy J, Jaillard J. *Comparative effects of prazosin and atenolol on plasma lipids in hypertensive patients. Am J Med 1984;27:105-8.*
13) Salonen JT, Taskinen E. Salonen R, Seppanen R. Venalainen J, Rauramaa R. *Effects of bevantolol and atenolol on symptoms, exercise tolerance and metabolic risk factors in angina pectoris. Am J Cardiol 1986;58:35E-40E.*
14) 荒川規矩男 · 池田正春 · 飯村攻. 本態性高血壓症に對する强壓效果の檢討. 臨床醫藥 *1992;8:1927-40.*
15) 荒川規矩男 · 池田正春 · 飯村攻. 本態性高血壓症患者に對する有用性の檢討. 臨床醫藥 *1992;8:2095-123.*
16) 川規矩男 · 石井堂男 · 飯村攻. 本態性高血壓症患者に對する*Bevantolol hydrochloride*の單獨投與における臨床評價 *Metoprolol tartrate*を對照藥とした二重盲檢群間比較試驗. 臨床醫藥 *1992;8:2147-90.*
17) Fairhurst GJ. *Comparison of bevantolol and atenolol for systemic hypertension. Am J Cardiol 1986;58:25E-7E.*
18) 猿田亨男 · 飯村攻. *Bevantolol hydrochloride*の本態性高血壓症患者に對する臨床效果 - 長期投與試驗. 臨床醫藥 *1992;8:2125-45.*
19) Haydshi H, Inagahi H, Takahama S, Matsui H, Nagata I. *Clinical evaluation of bevantolol hydrochloride on essential hypertension. Therapeutic Research 1992;13:537-52.*