

본태성 고혈압증에 대한 Arotinolol(S-596)의 강압효과

전북대학교 의과대학 내과학교실

이충섭 · 김정은 · 장현철 · 박성광 · 강성귀

= Abstract =

Clinical Trial on the Hypotensive Effect of Arotinolol(S-596) in Essential Hypertension

Chung S. Lee, M.D., Jung E. Kim, M.D., Hyun C. Jang, M.D.,
Sung K. Park, M.D., Sung K. Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School

Arotinolol was administered orally to 31 patients to evaluate its antihypertensive action. After one week of antihypertensive medicine, they were given Arotinolol 30mg daily for 4 week. Routine serum chemistries, electrolytes, urinalysis and electrocardiography were studied before and after Arotinolol. Blood pressure measured in sitting, supine and standing position was $175.3 \pm 5.4/115.7 \pm 4.0$, $168.0 \pm 5.2/105.0 \pm 3.8$, $154.4 \pm 8.5/103.4 \pm 3.2$ mmHg in control and $143.8 \pm 2.8/93.3 \pm 2.8$, $144.6 \pm 5.4/88.1 \pm 4.3$, $139.7 \pm 4.6/86.8 \pm 3.4$ mmHg in Arotinolol treatment group.

The differences between both blood pressure were statistically significant ($P < 0.01$). No laboratory test showed significant difference between both period. There were no significant side effects except 2 cases of transient headache and dizziness respectively, and one case of diarrhea.

In summary, Arotinolol appears to reduce blood pressure effectively with minimal side effects.

KEY WORDS : Arotinolol · Hypertension.

서 론

고혈압은 뇌졸중을 일으키는 원인으로서는, 또는 심근경색의 위험인자로서 오늘날 중요시되고 있는 질환이다. 강압제의 이상적인 치료에 의해 뇌졸중의 감소는 인정되고 오고 있다.

경구용 고혈압 치료제가 개발된지도 역사적으로 30년 이상이 지났다. Reserpine은 rauwolfia의 유도체로 1931년 Sen¹⁾은 인도에서 고혈압과 정신병

치료로써 rauwolfia의 뿌리를 사용한 보고가 있었고, 1952년 Wilkins²⁾는 미국에서 고혈압 치료제로 rauwolfia serpentina를 처음으로 사용하였다. 말초교감 신경 수용체 차단제로 α_1 교감신경 길항제인 Prazosin은 1977년 Oates³⁾이 강압제로의 기전을 보고하였다. 한편 최근 beta 차단제를 투여하여 심근 경색의 예방효과가 강압제로써의 효과가 인정되고 있다. 즉 beta-교감신경수용체를 차단하여 심박출량을 감소시킴으로서 혈압을 하강시키는 것으로 알려졌다. beta-차단제는 차단되는 수용체에 따라 beta₁

과 β_2 를 모두 차단하는 비선택적 β -차단제와, 심장의 β_1 수용체만을 선택적으로 차단하는 선택적 β -차단제로 나눌 수 있다. 1964년 Princhar드^{4, 5)}이 β -차단제인 Propranolol의 강압효과를 보고한 이후 화학구조가 서로 다른 많은 β -차단제가 소개되었다. 최근 일본에서 강압제로 개발된 β -차단제인 Arotinolol(S-596)은 종래의 β -차단제에 비해 혈중 농도의 반감기가 약 7시간으로 길고, α -대 β 수용체 차단비율이 임상약리학적으로 1 : 8의 비율로 이루어지고 있다는 특징을 가지고 있다¹⁰⁾. 즉 막안정화작용 및 내인성 교감신경자극작용은 거의 보이지 않고, phentolamine의 1/10정도 α -차단작용을 갖는 새로운 α , β 차단제이다. 저자들은 전북대학병원 내과외래에 내원한 본태성 고혈압 환자 31예를 대상으로 하여 Arotinolol 30mg을 1일 2회로 나누어 경구투여하여 강압의 효과와 부작용 및 유효성을 관찰하여 그 결과를 보고 하는 바이다.

관찰대상 및 방법

1. 환자 선정 기준

1988년 10월부터 1989년 3월까지 기간에 본 대학 내과에서 진단을 받은 본태성고혈압 환자 31예를 대상으로 하였다. 고혈압 대상선정 환자는 세계보건기구에서 제시한 혈압의 분류에 따랐다. 즉, 관찰기간 최종 평균혈압치가 앉은 자세에서 수축기혈압 160mmHg이상과, 확장기혈압 95mmHg이상의 환자를 대상으로 하고, 심전도검사상 정상인 경우, 환자 체중은 이상적인 체중의 30% 이내에 속하고, 여자 환자의 경우 임신가능성있는 환자는 제외하였으며, 환자병력이나 이학적소견상 심맥관계, 신장, 내분비, 간장등에 질환이 없고, 안전검사상 정상이고, 또 임상적인 검사상 소견상 정상인 환자만을 선정하였던 바, 남자 18명, 여자 13명으로 총 31명이었으며, 나이는 21~71세로 평균 55.9세이었다(Table 1). 그리고 본 임상관찰에 동의한 환자를 대상으로 하였다.

2. 혈압측정 및 검사

환자선정에서 최초로 발견된 고혈압 환자이거나 기왕에 강압제를 복용하여 왔던 환자들은 강압제를

Table 1. Age and sex distribution of the patients

Age	Male	Female	Total
21~30	1	—	1
31~40	1	1	2
41~50	6	4	10
51~60	7	5	12
61~	3	3	6
Total	18	13	31

중단한후 이들 모든 환자들은 7일간 placebo로써 비타민제를 투여하였고, 이를 대조군기간으로하여 혈압을 아침 8~9사이에 앉은 자세, 누운자세 그리고 선자세에서 측정하였는데, 각각 5분간의 간격으로 안정후 간호사 1회, 의사 1회 혈압을 측정하여 그 평균치를 취하였다. 혈압기는 수은주 혈압계(Baum-anometer, WA, Baum Co, USA)를 사용하고, 확장기혈압은 Korotkoff의 제 5단계음을 기준으로 하였다. 심박동수는 혈압측정과 동시에 측정하였다. 임상검사는 대조기간과 Arotinolol투여종료시에 시행하였는데, 이때 모든 혈액검사는 최소한 8시간 공복상태에서, 헤파린 처리된 투유브에 채혈하여, cholesterol, triglyceride, BUN, creatinine, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase 등은 자동분석기로, 혈청 Na, K는 flame photometry로 Cl은 chloride titrator로 각각 측정하였다. 기타 요산, 공복시 혈당 및 뇨검사를 실시하였다.

3. Arotinolol 투여방법

Arotinolol(S-596)은 그 구조식이 그림 1에서 보는바와 같이, 화학명이 5-[2-[(3-tertbutylamino-2-hydroxypropyl) thio]-4-thiazolyl]-2-thiophenecarboxamide hydrochloride이고, 그 분자식은 $C_{15}H_{21}N_3O_2S_3 \cdot HCl$ 이며, 분자량은 407.99로써 백색내지 황색 결정분말로 냄새는 없으나 쓴맛을 내며, dimethyl sulfoxide에는 잘 녹으나 물과 메틸알콜에 약간 녹는데, 용해점은 $235^\circ C$ 이다. Arotinolol 투여는 1일 30mg을

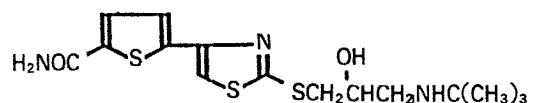


Fig. 1. Structural formular of Arotinolol.

Table 2. Changes of systolic and diastolic blood pressure and pulse rate to Arotinolol oral administration for 4 week in mild and moderate essential hypertension

	Control(placebo)			Arotinolol monotherapy		
	SBP	DBP	Pulse	SBP	DBP	Pulse
Sitting	175.33 ⁺ ± 5.36	115.67 ± 4.01	77.92 ± 2.68	143.75 ⁺⁺ ± 2.83	93.33 ⁺⁺ ± 2.80	74.25* ± 1.76
Supine	168.00 ± 5.22	105.00 ± 3.79	75.92 ± 1.52	144.58 ⁺⁺ ± 5.38	88.08 ⁺⁺ ± 4.28	74.33 ± 1.58
Standing	154.42 ± 8.47	103.42 ± 3.22	73.92 ± 1.88	139.67 ⁺⁺ ± 4.64	86.83 ⁺⁺ ± 3.40	71.17 ± 1.70

+ : Mean ± SE from 30 patients

SBP : Systolic blood prssure, DBP : Diastolic blood pressure

++ : P<0.01, * : not significant

2회 나누어 아침과 저녁에 복용을 원칙으로 하였으나, 강압의 효과가 현저하여 현기증등 부작용이 있을때는 5~10mg으로 감량하였다. Arotinolol를 복용 후 1일 1회상 혈압측정을 실시하여 그 결과를 관찰하고, 4주후 앉은자세, 누운자세 및 선자세에서 혈압을 측정하여 강압의 효과를 판정하였다. 모든 통계처리는 Student's-t로 실시하고 유의성 검정은 P<0.01로 하였다.

관찰 성적

1. Arotinolol의 강압효과와 유용성

제 2 표 및 그림 2, 3에서 보는바와 같이 본태성 고혈압 환자에게 Arotinolol 30mg을 매일 2회에 나누어 경구적으로 투여할때의 전체적인 혈압과 맥박의 변화를 보는 소견으로서, 앉은자세에서 수축기

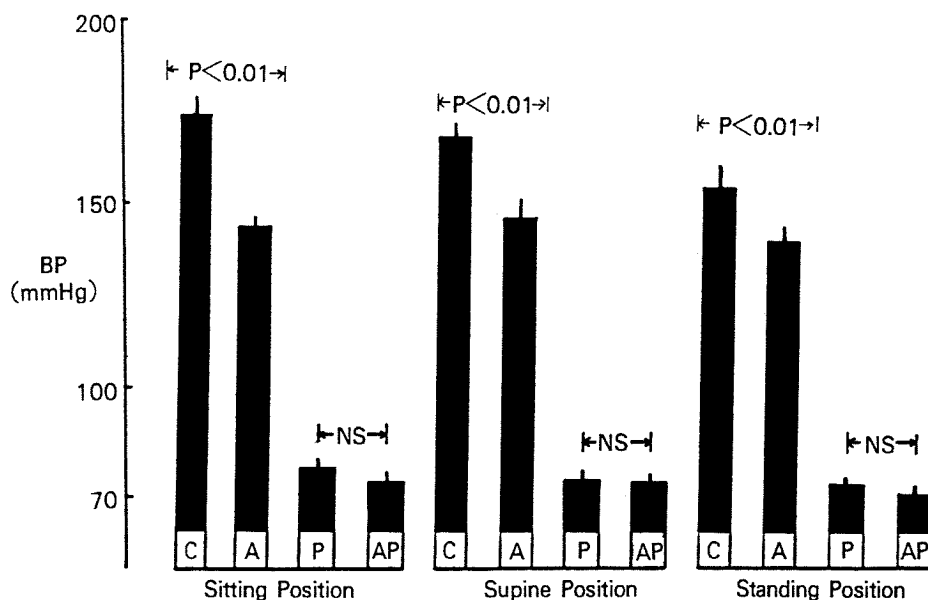


Fig. 2. Changes of systolic blood and pulse pressure before(C) and after(A) Arotinolol administration in essential hypertension. C : control, A : Arotinolol, P : pulse, AP : pulse after Arotinolol, NS : not significant.

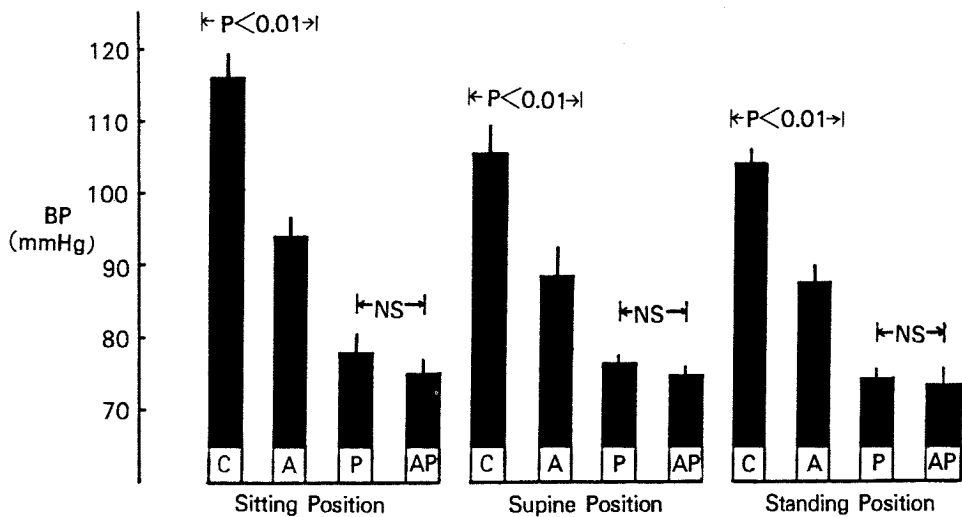


Fig. 3. Changes of diastolic blood and pulse pressure before(C) and after(A) Arotinolol administration in essential hypertension. Legends as in Fig. 2.

Table 3. Classification of hypotensive degree of sitting position by Arotinolol oral administration

	Decrease in blood pressure(mmHg)		
	Marked	Moderate	Mild
Systolic blood pressure	30	20~29	10~19
Diastolic blood pressure	15	10~14	5~9

Table 4. Antihypertensive effect of sitting position by Arotinolol

	Decrease in blood pressure	
	Systolic (%)	Diastolic (%)
Marked	18(60.0)	20(66.7)
Moderate	7(23.3)	6(20.0)
Mild	5(16.7)	2(6.6)
No change	—	2(6.6)

혈압의 변동은 대조치 175.3 ± 5.4 mmHg에서 Arotinolol 투여후 143.8 ± 2.8 mmHg로 유의한($P < 0.01$)혈압의 감소가 있었다. 그러나 맥박의 변화는 대조치 분당 77.9 ± 2.7 회에서 74.3 ± 1.6 으로 유의한 감소는 없었다. 누운자세에서 혈압의 변화는 수축기압이 대조치 168.0 ± 5.2 mmHg에서 144.6 ± 5.4 mmHg로,

Table 5. Side effects and tolerance of Arotinolol oral administration

Tolerance(31 actively treated patients)

1 case discontinued because of inadequate blood pressure control

1 case decreased dosage because of hypotension

Side Effects(30 patients complete the protocol)

2 cases had transient headache(6.7%)

1 case had diarrhea(3.3%)

2 cases had transient dizziness(6.7%)

확장기압이 105.0 ± 3.8 mmHg에서 88.1 ± 4.3 mmHg로 유의한($P < 0.01$)감소가 있었으나 맥박의 변화는 분당 75.9 ± 1.5 에서 74.3 ± 1.6 으로 유의한 감소는 없었다. 또한 기립상태에서 수축기압은 대조치 154.4 ± 8.5 mmHg에서 Arotinolol 사용후 139.7 ± 4.6 로 확장기압은 103.4 ± 3.2 에서 86.8 ± 3.4 mmHg로 유의하게($P < 0.01$)로 감소하였으나, 맥박의 유의한 변화는 없었다. 그리고 강압의 유효판정 기준은 표 3에서와 같이 하였고, 그 결과 표 4에서 보는바와 같이 앉은 자세에서 측정된 혈압의 하강이 중등도(moderate-marked)이상의 수축기 강압은 83.3%에서, 이완기 강압은 86.7%에서 관찰되었다.

Table 6. Changes of blood chemistries and electrolytes during arotinolol treatment for 4 week

	Control(placebo)	Arotinolol	P value
WBC(1,000/mm ³)	6,175.00± 371.14 ⁺	6,275.00± 301.29 ⁺	NS
SGOT(U/L)	28.42± 2.52	28.50± 1.38	NS
SGOT(U/L)	30.00± 1.94	31.50± 1.64	NS
Creatinine(mg %)	1.34± 0.30	1.72± 0.43	NS
BUN(mg %)	23.33± 3.26	24.67± 3.70	NS
Cholesterol(mg %)	185.58± 15.08	172.82± 8.79	NS
Triglyceride(mg %)	123.33± 13.35	132.00± 9.56	NS
FBS(mg %)	102.40± 21.70	100.92± 20.72	NS
Uric acid(mg %)	4.20± 1.10	4.60± 2.70	NS
Na(mEq/L)	141.67± 0.99	142.33± 0.61	NS
K(mEq/L)	4.30± 0.14	4.28± 0.38	NS
Cl(mEq/L)	107.75± 1.29	108.67± 1.13	NS
Urine protein	negative	negative	

+ : Mean± SE, NS : not significant, BUN : blood urea nitrogen, FBS : fasting blood sugar

2. Arotinolol의 내성과 부작용

고 안

제 5 표에서 보는바와 같이 31명의 환자가운데 1명에서 혈압조절이 목적인바대로 잘 조절이 안되어서 중단하였고, 1명에서 Arotinolol 30mg으로 심한 저혈압이 발생하여 5mg으로 감량하였다. Arotinolol의 부작용은 2에서 일시적인 두통이, 1예에서 설사, 그리고 2예에서 일시적인 현기증이 있었으나 특별한 치료없이 투약을 지속할 수 있었다.

3. Arotinolol 투여후 혈액내 전해질 및 생화학적 변화

표 6에서 보는바와 같이 혈액내 백혈구는 대조치에 비하여 유의한 변동은 없었고, transaminase의 유의한 변화도 없었으며, 혈장 creatinine치는 증가하는 듯 하였으나 유의하지 않았고, 혈장 cholesterol치는 감소하는 듯 하였으나 역시 유의하지 않았다. 또한 Na, K, Cl치의 유의한 변화도 관찰되지 않았다.

4. 기타소견

Arotinolol투여전 대조기간(placebo)에 검사한 심전도, 흉부 X-선과 안저소견은 Arotinolol 4주간 투여후 관찰한 소견으로는 특별한 변화를 관찰할 수 없었다.

말초 교감신경 수용체 차단제로 1977년까지 알려진 α -수용체 차단제로써 phentolamine이 알려져 갈색종 같은 특별한 경우에 사용하였고, 그이외에는 일반적으로 본태성 고혈압 치료제로는 사용되지 않았고, 1970년대말에 개발된 α_1 -교감신경길항제인 Prazosin은 다른 교감신경 차단제가 혈관 확장제와는 달리, 혈장 renin치를 증가시키지 않으므로 고혈압 및 심부전 치료에 널리 이용되고 있는 실정이다. 최근에는 beta-교감신경수용체 차단제가 많이 개발되었는데, beta-차단제가 강압제로써 각광을 받는 것은 심박동수의 감소, 심근수축력의 저하, 심박출량의 감소, 혈장 renin치의 저하 및 중추신경계의 교감신경억제효과등 여러기전으로 설명되어지고 있고, 기립성저혈압이 훨씬 적고 협심증이나 심근경색등 허혈성 심장병의 치료효과로 있으며, α -차단제나 혈관확장제에 의한 빈맥을 억제하기 때문에 안정성이 있다고 한다⁶⁾. 우리나라에서는 유등⁷⁾이 beta 차단제인 Carteolol에서 강압의 효과에 관한 관찰이 있었다. 1976년 Prichard등은 α 및 beta-차단효과를 같이 가지고 있는 Labetalol의 임상시험결과 강압제로써 유효하다는 것을 보고하였으며, 국내에서는 박

등⁹⁾에 의해 임상보고예가 있었다. 이 강압제는 α_1 -차단 효과를 가진 β -차단제라고도 할 수 있으며 교감신경 수용체 차단효과는 $\alpha_1 : \beta$ 가 1 : 3 정도라고 한다. α_1 -차단효과에 대하여는 Prazosin과 같이 완전한 선택성은 없으나 α_2 -차단 효과는 약하여 임상적으로는 α_1 -차단제라고 할 수 있다. β -차단작용은 비선택성이며 내인성 교감신경 자극작용은 없다. α_1 및 β 차단제는 심박수나 심박출량에 거의 영향을 주지 않고 총말초저항을 감소 시킴으로 β -차단제에 의한 효과 발현이 빠르고 강압효과도 크다는 점이다. 즉, β -차단에 의한 상대적인 α_1 흥분에 따른 말초순환 장애가 α_1 -1차단에 의하여 억제되고 α_1 -차단에 의한 심박수 증가가 β -차단에 의하여 억제되는 상호 보완 작용의 이점이 있다. 최근 일본에서 개발된 Arotinolol (S-596)은 교감신경 수용체 차단효과가 $\alpha_1 : \beta$ 가 1 : 8라고 Takekoshi등¹⁰⁾이 보고하고 있으며 혈액 동학적 변동을 검색한 바로는 심박출량을 감소시키고 말초혈관 저항을 증가시키지 않으면서 안전한 강압의 효과가 있었다고 한다¹¹⁾.

Arotinolol의 강압의 효과는 Ikeda등¹²⁾의 보고에 의하면 수축기압과 확장기압이 다 감소하나, 정상 혈압까지 하강하며 특히, 확장기압의 하강이 현저하다. 저자들의 관찰에서도 1일 30mg을 2회에 나누어 투여하였던바, 수축기 및 확장기혈압이 유의하게 감소하였으나 맥박동에는 변화가 없었다. Arotinolol의 비록 4주간 짧은 기간의 관찰이지만, 말초부종을 관찰할 수 없었고, 혈청 cholesterol이나 triglyceride의 변화도 없었고, 혈청 Na, K, Cl의 전해질의 유의있는 변화를 관찰할 수 없었으며, 혈청 creatinine 및 BUN의 변화도 없었다. Arotinolol투여시 부작용은 1예에서 설사와 2예에서 일시적인 두통 및 현기증이 각각 있었으나 지속적인 투약이 가능하였다. Arotinolol의 단독투여시 강압의 효과는 만족할만 하였으나 부작용과 혈액내 지질변화등의 변동을 보기위해서는 더 장기간의 관찰이 요할 것으로 사료된다.

결 론

본태성 고혈압 환자 31예를 대상으로 교감신경 α_1 - β 차단제인 Arotinolol(S-596)을 1일 30mg을

2회 반복 4주간 투여하여 강압의 효과 및 부작용을 검토하여 다음과 같이 결과를 얻었다. Arotinolol 투여전 앉은자세, 누운자세 및 기립상태에서의 혈압은 각각 $175.3 \pm 5.4/115.7\text{mmHg}$, $168.0 \pm 5.2/105.0 \pm 3.8\text{mmHg}$ 및 $154.4 \pm 8.5/103.4 \pm 3.2\text{mmHg}$ 이었는데, 투약 4주후 혈압은 각각 $143.8 \pm 2.8/93.3 \pm 2.8\text{mmHg}$, $144.6 \pm 5.4/88.1 \pm 4.3\text{mmHg}$ 및 $139.7 \pm 4.6/86.8 \pm 3.4\text{mmHg}$ 으로 유의한 강압의 효과를 보였고, 앉은자세에서 측정된 혈압의 변동은 중등도 이상의 수축기 강압은 83.3%에서 이완기 강압은 86.7%에서 관찰되었다. 또한 Arotinolol투여전 평균 심박동수는 각각 분당 앉은자세, 누운자세 및 기립자세에서 77.9 ± 2.7 회, 75.9 ± 1.5 회 및 73.9 ± 1.9 회이었는데, 투약후 74.3 ± 1.8 회, 74.3 ± 1.6 회 및 71.2 ± 1.7 회로 유의한 변화는 없었다. Arotinolol 투여기간중 부작용은 5예(16.7%)에서 있었는데 일시적인 두통 및 현기증이 있었으며, 1예에서는 설사가 있었다. 약의 내성으로는 1예(3.2%)에서 부적합한 강압 반응이 있었고, 1예에서는 저혈압이 발생하였으나, 감량하였던바 지속적인 투약이 가능하였다. 이상의 소견을 종합할때 Arotinolol은 유용한 강압제임을 관찰하였다.

References

- 1) McMahon FG : *Management of essential hypertension*. Futural Publishing Comp. 2nd Ed p457, 1984
- 2) Wilkins RF : *New drug therapies in arterial hypertension*. Ann Interna Med 37 : 1144, 1952
- 3) Oates HF, Graham RM, Stokes GS : *Mechanism of the hypotensive action of prazosin*. Arch Int Pharmacodyn Ther 227 : 41-48, 1977
- 4) Prichard BNC and Gillam PMS : *The use of propranolol(Inderal) in the treatment of hypertension*. Br Med M 2 : 275, 1964
- 5) Prichard BNS, Gillam PMS : *Treatment of hypertension with propranolol*. Br Med J 1 : 7, 1969
- 6) Anderson KE : *Classification and function of peripheral vascular L-adrenoreceptors*. In L-adrenoreceptor blockers in cardiovascular diseases. Ed Refsum H pp3-18 Churchill Livingston, London, 1985
- 7) 유대현 · 신창록 · 안명주 · 김정현 · 임헌길 · 이정

- 관 : Cateolol(Mikelan[®])의 강압효과에 대한 임상적 관찰. 순환기 17 : 789-794, 1985
- 8) Prichard BNC, Boakes AJ : *Labetalol in long-term treatment of hypertension. Br J Clin Pharmacol*, 3 (Suppl) : 743-750, 1976
 - 9) 박현학 · 고행일 · 유원상 : Labetalol의 본태성 고혈압에 대한 임상효과. 인제의학 3 : 53-57, 1982
 - 10) 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
 - 11) Tsukiyama H : *Hemodynamics effects of the alpha, beta blocker Arotinolol and the alpha blockers Bunazosin(E643) and Prazosin in essential hypertension. Jpn J Clinical Pharmacol* 15(2) : 341, 1984
 - 12) Ikeda M : *Clinical effects of Arotinolol(S-596) on essential hypertension. Clinical Report* 19 : 695, 1985