

본태성 고혈압에 대한 Amosulalol Hydrochloride (YM-09538)의 강압효과 및 안전성

부산대학교 의과대학 내과학교실

이동일 · 문창형 · 황성윤 · 김부웅 · 이종길 · 신영기

= Abstract =

A Clinical Study of Amosulalol Hydrochloride(YM-09538) on the Antihypertensive Effects in Essential Hypertension

Dong Il Lee, M.D., Chang Hyoung Moon, M.D., Seong Yoon Hwang, M.D.,
Bu Woung Kim, M.D., Joong Gil Lee, M.D., Yeong Kee Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

Background : Newly developed α -, β -receptor blocker, Amosulalol HCl(YM-09538) was evaluated for its hypotensive efficacy, safety and usefulness in patients with mild to moderate essential hypertension.

Method : Thirty patients of essential hypertension(male 8, female 22), mean age 55 years were included for the study.

Amosulalol HCl was administered 20–60mg daily for 10 weeks and initial starting dose was 10mg twice daily and dose was increased 40mg and 60mg daily in cases of insatisfactory hypotensive effect every 2–4 weeks interval. Patients were evaluated every two weeks on blood pressure, pulse rate, improvement of subjective symptoms and side effects.

Laboratory examinations were carried out routinely in principle two times before trial and after completion of study.

Results : Blood pressure began to fall significantly after two weeks of administration and changed from initial 172.4mmHg of systolic pressure to final 149.3mmHg and from 104.7mmHg of diastolic pressure to final 92.5mmHg. The response rates were marked fall in 30%, satisfactory fall in 40%, thus overall hypotensive effect was observed in 70%.

Pulse rate decreased slightly but significantly from 4 weeks of administration.

Improvement of subjective symptoms were observed in 7 cases out of 12 cases and no significant side effects were observed except of two mild transitory cases of polyuria and indigestion.

Laboratory examination also did not show any significant changes before and after medication.

Conclusion : The daily administration fo 20–60mg of Amosulalol HCl to mild to moderate essential hypertension seems to be effective and safe with clinical usefulness.

서 론

교감신경 β -수용체 차단제는 본태성 고혈압 치료약으로서 현재 그 유효성이 확립되어 광범위하게 사용되고 있으며 1992년 제 5차 JNC 보고¹⁾에서도 1차 약중 우선 치료약으로서 추천되었다. 최근 β -차단제의 효력을 높이기 위해서 β -차단제 이외에 α -차단작용을 함께 가지는 약제 labetalol등이 개발되어 있으며 이들을 제4세대 β -차단제로 분류하고 있다^{2,3)}.

Amosulalol Hydrochloride(YM-09538)는 일본 山之内 제약 중앙연구소에서 최근에 개발된 새로운 α , β -양수용체 차단제로서 일련의 sulfonamide기를 가지는 phenethylamine 유도체이며 선택적 α_1 차단작용과 비선택적 β 차단작용을 나타내는 화합물이다. 이미 개발되어 있는 α , β -차단제와의 차이점은 labetalol은 α_1 수용체보다 β -수용체를 10~15배 강하게 차단하며 arotinolol은 1 : 8의 비율로 β -수용체를 강하게 차단하는데 비하여 Amosulalol-HCl은 α_1 과 β 수용체를 거의 1 : 1의 비율로 동등하게 억제한다⁴⁻⁶⁾.

사람에게 경구 투여시 거의 완전히 흡수되며 혈중농도의 반감기는 약 5시간으로서 비교적 길다. 따라서 1일 2회 투여가 가능한 것으로 되어 있으며 제 2상 시험 및 일내 혈압변동시험^{7,8)}에서도 1일 투여량 20~60mg로서 좋은 강압작용이 나타나는 것으로 보고되어 있다.

저자들은 경증 및 중등증 본태성 고혈압환자에 대하여 Amosulalol HCl을 투여하고 본약제의 유효성 및 안정성에 대한 임상적 관찰을 시행하여 그 결과를 검토 보고한다.

대상환자 및 관찰방법

1993년 6월부터 11월 사이에 부산대학병원 내과에서 진료, 관리한 30예를 대상으로 하였는데 30예중 남자는 8예, 여자 22예였으며 연령은 평균 55세였다. 대상환자의 혈압은 4주 관찰 기간중 최종 2회의 좌위 평균 수축기 혈압 160mmHg 이상, 확장기 혈압 95mmHg 이상이며 WHO 고혈압 병기 분류 1, 2기 28명 및 심한 장기장애를 동반하지 않은

3기 환자 2예를 관찰대상으로 하였다(Table 1, 2).

그리고 관찰에서 제외대상으로서는 1) 고혈압성 긴급증, 악성 고혈압 및 중증 고혈압(확장기 혈압이 120mmHg 이상) 환자 2) 뇌혈관장애 발생후 6개월 미만의 환자 3) 심근경색 발생후 6개월 미만의 환자 4) 심방세동, 고도의 부정맥 또는 고도의 서맥(50회/분 미만)이 있는 환자 5) 중증 울혈성 심부전, 협심증 환자 6) 대동맥판 협착, 승모판 협착이 있는 환자 7) 간 기능, 신기능에 중증의 장애가 있는 환자 8) 기관지 천식, 만성 폐색성 폐질환 및 그 기왕력이 있는 환자 9) 레이노 증후군 및 간혈성 파행증이 있는 환자 10) 정신병, 우울증 및 3환계 항우울제 복용중인 환자 11) 알리지 또는 약물 과민증의 기왕력이 있는 환자 12) 임신부, 수유부 및 임신했을 가능성이 있는 환자 13) 그외 담당의사가 부적당하다고 판단한 환자 등은 제외하였다.

약물 투여에 있어서는 강압제를 복용한 적이 없는 환자 또는 복용한 적은 있으나 과거 4주간 이내에는 복용하지 않은 환자를 대상으로 하였고 혈압에 영향을 미치지 않는다고 생각되는 비타민, 위장약 등은 허용하였으나 정신 안정제 및 다른 강압제의 병용은 가급적 피하도록 하였다. 약물 투여방법은 4주간의 위약을 투여한 후 기초 혈압 및 맥박을 설정한 다음 치료약을 투여하였는데 치료기에 있

Table 1. Baseline characteristics of study participants (n=30)

| | Mean \pm SD |
|-----------------------|------------------|
| Age(years) | 55 \pm 7 |
| Gender | |
| Male(%) | 8(27) |
| Female(%) | 22(73) |
| Blood pressure | |
| Systolic(mmHg) | 172.4 \pm 13.0 |
| Diastolic(mmHg) | 104.7 \pm 5.0 |
| Heart rate(beats/min) | 73.1 \pm 7.6 |

Table 2. Severity of patients assessed by diastolic pressure and target organ involvement

| Diastolic pressure (mg) | No | Target organ involvement (WHO criteria) | No |
|-------------------------|----|---|----|
| 95~105(Mild) | 13 | Stage I | 9 |
| 105~115(Moderate) | 16 | Stage II | 19 |
| 115~ (Severe) | 1 | Stage III | 2 |

어서는 2주 간격으로 내원하게 하였으며, 약물 투여량은 처음에 1회 10mg, 1일 2회(20mg/day) 투여를 시작하고 혈압이 149/89mmHg 이하로 떨어지지 않든지 내원 직전시의 측정치와 비교하여 20/10mmHg 이상의 강압효과가 나타나지 않는 경우에는 2~4주 간격으로 매회 10mg, 1일 20mg씩 증량하여 최고 60mg까지 투여하여 총 10주간 관찰하였다.

혈압 및 맥박은 충분한 안정을 취한 다음 좌위에서 2주마다 측정하였으며 위약(placebo)투여 관찰기 및 치료기의 종료시에는 와위 및 입위에서도 혈압을 측정하였다. 그리고 관찰기 및 치료종료기에 혈액학적 검사(적혈구수, 백혈구수, 백혈구 분획, 혈색소, 혈구 용적치), 혈액 생화학 검사(총단백, 총빌리루빈, GOT, GPT, ALP, LDH, CPK, Na, K, Cl, Ca, P, 공복시 혈당, 총 콜레스테롤, 요산, BUN, 크레아티닌 등), 요검사(요당, 요단백, 요침사)를 시행하였으며, 치료기간 중에도 임상적으로 의심이 있는 경우에는 검사를 반복하였다. 그리고 자각증상, 부작용 및 복약 상황에 대해서는 내원시마다 문진하고 그 내용을 조사표에 기재하였다.

관찰성적

1. 강압 효과

혈압은 약물투여전 평균 수축기 및 확장기 혈압이 172.4mmHg, 104.7mmHg였는데 약물 투여 2주후부터 유의한 하강을 나타내어 각각 160.3mmHg, 96.5mmHg, 4주에는 154.8mmHg, 95.3mmHg, 6주에는 153.7mmHg, 95.8mmHg, 8주에는 149.8mmHg, 94.7mmHg 그리고 10주에는 149.3mmHg, 92.5mmHg로 되었다. 그리하여 수축기 혈압은 투여전 172.4mmHg에서 149.3mmHg로 확장기 혈압은 104.7mmHg에서 92.5mmHg로 하강되어 각각 23.1mmHg, 12.2mmHg의 하강을 나타내었다(Ta-

ble 3, 4, Fig 1).

강압 효과 판정은 관찰기 최종 2시점의 혈압평균치를 기준으로 해서 치료기의 최종 2시점의 혈압평균치와의 차에 대해서 Table 2와 같은 기준을 적용하여 4단계로 판정하였다. 판정은 수축기, 확장기혈압 각각에 대해서 하였으며 양자의 판정이 일치하지 않을 때는 평균혈압으로 판정하였다(Table 5).

위에 제시한 판정기준으로 판정하는 경우 현저한 하강 9예(30%), 하강 12예(40%), 경도 하강 2예(7%), 무변동 7예(23%)로서 하강이상의 강압 효과를 나타낸 것은 21예(70%)였다(Table 6).

맥박은 투여전 분당 73.1에서 투여 종료시 68.8회로서 적은 범위이지만 4주후부터 통계적으로 유의하게 감소되었다.

2. 약물 투여량

현저한 하강을 나타낸 9예중에는 1일 20mg 투여군이 5예, 40mg, 60mg 투여군이 각각 2예였고 하강을 보인 군 12예 중에는 20mg 투여가 3예, 40mg 투여 9예로 나타나서 결국 혈압강하효과를 나타낸 군에서는 20mg 8예, 40mg 11예, 60mg 2예인데 반해서 혈압강하를 보이지 않는 9예에서는 전 예

Table 3. Serial changes of blood pressure after treatment with Amosulalol HCl for 10 weeks

| Week | Systolic (mmHg) mean±SD | Diastolic (mmHg) mean±SD | Heart rate (beats/min) Mean±SD |
|----------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Baseline | 172.4±13.0 | 104.7±5.0 | 73.1±7.6 |
| 2 | 160.3±16.0* | 96.5±8.8* | 71.0±6.9 |
| 4 | 154.8±17.8* | 95.3±7.4* | 70.2±7.2* |
| 6 | 153.7±17.9* | 95.8±10.8* | 70.9±6.2 |
| 8 | 149.8±18.4* | 94.7±9.6* | 69.3±6.5* |
| 10 | 149.3±16.6* | 92.5±8.2* | 68.8±6.6* |

*Statistically significant difference compared to baseline blood pressure by Dunnett test(P<0.05)

Table 4. Overall changes of blood pressure and pulse rate by treatment with Amosulalol HCl for 10 weeks

| | Before treatment | After treatment | Fall | Percent change | Significance |
|---------------|------------------|-----------------|------|----------------|--------------|
| Systolic pr. | 172.4±13.0 | 149.3±16.6 | 23.1 | 13.4 | P<0.05 |
| Diastolic pr. | 104.7±5.0 | 92.5±8.2 | 12.2 | 13.2 | P<0.05 |
| Pulse rate | 73.1 | 68.8 | 4.3 | 5.9 | P<0.05 |

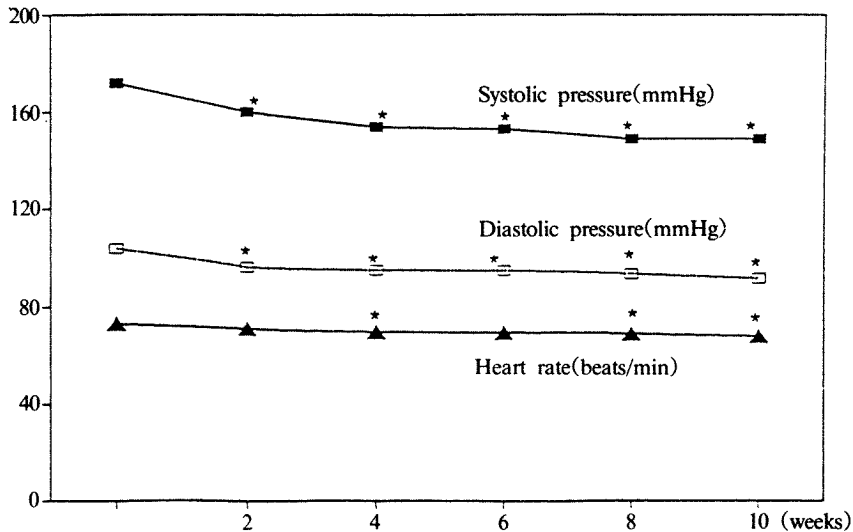


Fig. 1. Serial changes in blood pressure after treatment with Amosulalol HCl for 10 weeks. * $P < 0.05$ compared with baseline.

Table 5. Criteria of effectiveness in lowering blood pressure(mmHg)

| | Marked | Moderate | Mild | No change | Aggravated |
|---------------|--------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Systolic pr. | ~ -30 | -29 ~ -20 | -19 ~ -10 | ± 9 | 10 ~ |
| Diastolic pr. | ~ -15 | -14 ~ -10 | - 9 ~ - 5 | ± 4 | 5 ~ |
| Mean pr. | ~ -20 | -19 ~ -13 | -12 ~ - 7 | ± 6 | 7 ~ |

Table 6. Overall antihypertensive effect of Amosulalol HCl

| Effectiveness | No. of patients | Percentage |
|---------------|-----------------|------------|
| Marked | 9 | 30 % |
| Moderate | 12 | 40 % |
| Mild | 2 | 7 % |
| No change | 7 | 23 % |

에서 60mg까지 증량 투여되었다. 그러나 감량투여에 대해서는 10주로서는 치료기간이 짧아서 충분한 관찰 기회를 갖지 못하였으나 1예에서 1일 40mg로 증량하여 혈압강하 후 다시 20mg로 낮추어 투여하여 계속 혈압강하를 보았다.

3. 자각 증상

내원시마다 문진으로 얻어진 자각증상의 내용 정도를 전 기간을 종합적으로 평가하여 판정하였다. 투여전 12예에서 두통, 심계항진, 호흡곤란 등의 자각증상이 있었는데 그중 7예에서는 개선을, 그리고 3예에서는 약간 개선, 2예에서는 변동이 없었다. 개선된 7예에서는 전예에서 혈압강하를 나

타내었고 자각 증상이 약간 개선 또는 변동이 없는 5예중에서는 1예에서만 혈압강하가 나타났다.

4. 임상 검사

약물 투여전후에 특기 할만한 변동이나 이상 검사치를 나타낸 증례는 없었으며 1예에 있어서는 약물 투여전 경한 만성 간질환에 이환중인 환자로서 GOT, GPT치의 정도 상승이 있었으나 투여 중간 및 투여 완료후에 악화되지 않았다.

5. 부작용

관찰기에는 나타나지 않다가 치료기에 나타난 증상은 시험약과의 인과관계를 부정할 수 있는 것은 제외하고 부작용으로 취급하였다. 2예에서 부작용으로 추정되는 경우가 있었는데 1예에서는 일과성 인 다뇨, 다른 1예에서는 일과성 소화불량을 호소 하였으나 약물투여하는 중에 소실되었다.

고 찰

Pricard등⁹⁾에 의해서 Propranolol이 협심증, 부정

맥 치료 뿐만 아니라 고혈압 치료제로서도 유용하게 사용될 수 있는 것으로 보고된 이래 여러가지 다른 약리작용을 가지는 많은 β -차단제가 개발되었으며 β -차단제가 WHO지침¹⁰⁾에서도 제 1차 선택약으로 추천되어 널리 사용되고 있다. Pricard등¹¹⁾이 1976년에 α 및 β 차단효과를 공유하는 labetalol의 강압 유효성을 보고한 이래 고혈압 치료제로서 사용되고 있으며, β -차단제의 혈관계에 대한 결점을 보완함과 동시에 α -차단효과로 인한 부작용을 억제하는 적절한 $\alpha : \beta$ 효과의 비율이 검토되고 있다.

Amosulalol HCl은 거의 1 : 1의 비율을 가지는 새로운 $\alpha \beta$ 수용체 차단제로서 빈맥을 초래하지 않는 우수한 혈압강화 작용을 나타내며 동시에 혈관 확장 작용을 가지고 있으며¹²⁾ 1일 용량은 20~60 mg로서 1일 2회 분할투여로 좋은 강압 효과를 나타내는 것으로 되어 있다. 그리고 본 약제의 α_1 차단작용은 Phentolamine의 2배, β 차단작용은 propranolol의 1/4로 보고되어 있으며⁵⁾ 각종 실험적 고혈압쥐에 대한 실험에서 정맥내 및 경구단회 투여시 심박수를 증가시킴이 없이 혈압강화를 나타내며, 뿐만 아니라 고혈압 자연 발생쥐(SHR)의 12주간 연속 경구투여에서도 내성을 일으키지 않고 강압작용을 보여주며, 동시에 혈장레닌활성(renin activity)을 저하시킨다는 것이 보고되어 있다^{4,13)}.

荒川등¹⁴⁾은 본 약제에 대한 1년간의 장기 관찰을 시행하여 우수한 강압효과와 안정성을 보고하였는데 단독군에서는 58.7%, 병용군에서는 75.0%로 나타나 다른 β -차단제의 강압효과와 거의 같은 정도의 성적으로 평가하였다. 강압효과는 2주 후부터 유의하게 하강을 보였으며 맥박은 4주 후부터 유의한 감소를 나타내었다고 하였다. 그리고 최종 투여량은 단독군에서는 평균 1일 40mg, 병용 투여군에서는 30mg로 보고하였다.

부작용으로서 기관지 천식 발작을 일으킨 환자가 1예 있었고 투약을 중지할 정도는 아니지만 심부전을 합병하여 심흉곽비의 증대를 초래한 환자가 2예 있었다고 보고하고 따라서 다른 β 수용체 차단제와 같이 폐색성 폐질환, 심부전 환자에 대해서는 신중하게 약물투여를 해야 할 것이라 하였다. 그러나 中島등^{12,15)}은 PET/ET를 포함한 기타 순환 기능 지표(parameters) 등을 검사하고 강압작용을 일으키는 용량으로는 좌심실기능을 억제하지 않을

것으로 추정된다고 하였다.

본인의 관찰에 있어서도 Amosulalol HCl 1일 20~60mg, 10주간 투여로 대체로 荒川 등과 비슷한 비교적 좋은 성적을 나타내었는데 현저한 하강 및 하강을 합쳐서 70.0%에서 강압효과를 나타내었으며 강압효과는 2주후부터 유의하게 나타나기 시작하여 그후 계속 강하가 지속되었고 맥박은 감소하지만 4주후부터 유의한 감소를 나타내었다. 그리고 약물 투여를 중지해야 할 심한 부작용은 경험하지 못하였으며 임상검사에서도 치료전후에 정상범위를 벗어난 변동은 관찰되지 않아 안전성에 있어서도 좋은 결과를 나타내어 그 유용성이 입증되었다.

요 약

연구배경 :

근래에 개발된 α, β 수용체 차단제인 Amosulalol HCl(YM-09538)의 경증 및 중등증 본태성 고혈압에 대한 강압효과, 안정성 및 유용성에 대한 검토를 하였다.

방 법 :

본태성 고혈압으로 내원한 외래 환자 30예를 대상으로 하였으며 남자 8예, 여자 22예였으며 평균연령은 55세였다. 1일 10mg 2회로 시작하여 강압효과가 나타나지 않은 경우 2~4주 간격으로 매회 10mg씩 증량하여 1일량 20~60mg을 10주간 투여하였고, 매 2주마다 내원하게 하여 혈압 및 맥박 측정, 자각 증상, 부작용에 대한 문진을 하였다. 그리고 임상 검사는 약물 투여 개시전에 하고 원칙적으로 최종 약물 투여 전후에 실시하였다.

결 과 :

혈압강하는 2주 후부터 유의하게 나타났으며 약물 투여전 수축기 혈압은 172.4mmHg에서 최종 혈압치 149.3mmHg로 확장기 혈압은 104.7mmHg에서 92.5mmHg로 하강되었다. 맥박수는 4주 후부터 유의하게 감소되어 투여전 분당 73.1에서 68.8으로 되었다.

혈압강하율은 현저한 하강 9예(30%), 하강 12예(40%)로서 70.0%의 강하율을 나타내었다. 혈압하강을 보인 증례에서는 자각증상의 개선을 나타내었으며 부작용은 2예에서 일과성인 다뇨, 소화불

량을 인정하였을 뿐 투약 중단 예는 없었다. 그리고 임상 검사에 있어서도 투여 전후에 유의할만한 변동은 인정되지 않았다.

결 론 :

본 약제는 경증 및 중등증 본태성 고혈압 치료제로서 효과적이며 안전하고 유용한 것으로 생각된다.

References

- 1) The fifth report of JNC on detection, evaluation and treatment of high blood pressure : *Nationall high blod presure education program. NHLBI NIH Oct 30, 1992*
- 2) Fitzgerald JP : *Perspectives in adrenergic β -receptor blocker. Clin Pharm Therap 10 : 292-306, 1969*
- 3) 曾我部 博文 : β アトレナリン 遮斷劑開發の展望 醫學のあゆみ 128 : 349-355, 1984
- 4) Takenaka T, Shiono K, Honda K, et al : *Antihypertensive and adrenoceptor blocking properties of new sulfonamide-substitutes phenylethylamines. Clin Exp Hypertens A4(1-2) : 125-137, 1982*
- 5) Takenaka T, Asano M, Berdeaux A, et al : *Coronary effects of YM-09538, a new combined α - and β - adrenergic blocking drug in anesthetized dogs. Eur J Pharmacol 85 : 35-50, 1982*
- 6) Asano M, Hashimoto H, Nakashima M : *Affinities for α - and β - adrenoceptor subtypes of YM-09538, a new combined α - and β - adrenoceptor antagonist, by radioligand binding assay. Arch Int Pharmacodyn 262 : 34-46, 1983*
- 7) 池田正男ほか : 高血壓症 に対する YM-09538

(*Amosulalol hydrochloride*) の効果について—初期臨床試験および日内 変動 試験 基礎 と 臨床(投稿中)

- 8) 竹田亮裕ほか : 交感神経 遮斷藥 YM(09538(*amosulalol hydrochloride*) の 本態性 高血壓 患者 の 血壓日内變動に及ぼす影響. 臨床醫藥 1 : 1091-1102, 1985
- 9) Pricard BNC and Gillam PMS : *The use of propranolol(Inderal) in the treatment of hypertension. Br Med J 2 : 275, 1964*
- 10) Report of a WHO Expert Committee : *Arterial hypertension. WHO Technical Report Series 628, 1978*
- 11) Pricard BNC, Boakes A) : *Labetalol in long term treatment of hypertension. Br J Clin pharmacol 3 (Suppl) : 734-750, 1976*
- 12) Nakashima M, Asano M, Ohguchi S, et al : 健常者における β 受容體遮斷藥 *amosulalol hydrochloride* (YM-09538) の 臨床藥理學的 検討. 臨床醫藥 1 : 1073-1091, 1985
- 13) Honda K, Takenaka T, Shiono K, et al : *Autonomic and antihypertensive activity of oral amosulalol (YM-09538), a combined α - and β - adrenoceptor blocking agent in conscious rats. Japan J Pharmacol 38 : 31-41, 1985*
- 14) 荒川 正昭, 下條 文武, 伊東 義一 ほか : 本態性高血壓症に對する *Amosulalol Hydrochloride* (YM-09538) 長期 連用時 の 降壓效果と安全性 基礎と臨床 19(12) : 95-112, 1985
- 15) Nakashima M, Asano M, Ohguchi S, et al : *Amosulalol, a combined alpha and beta adrenoceptor antagonist ; Kinetics after intravenous and oral doses. Clin Pharmacol Ther 36 : 436-443, 1984*