

경증 및 중등도 고혈압시 교차비교법을 이용한 Dilevalol과 Nicardipine의 강압효과 및 안정성에 대한 연구

*한양대학교 의과대학 내과학교실

**경희대학교 의과대학 내과학교실

***인하대학교 의과대학 내과학교실

김정현* · 임헌길* · 이방헌* · 이정균* · 배종화** · 김삼수***

= Abstract =

Cross-Over Comparison of Dilevalol and Nicardipine in Patients with Mild to Moderate Hypertension

Jeong Hyun Kim, M.D.,* Heon Kil Lim, M.D.,* Bang Hun Lee, M.D.,*
Chung Kyun Lee, M.D.,* Jong Hwa Bae, M.D.,** Sam Soo Kim, M.D.***

*Department of Internal Medicine, Hanyang University Medical College

**Department of Internal Medicine, Kyunghee University Medical College

***Department of Internal Medicine, Inha University Medical College

The antihypertensive efficacy and safety of Dilevalol, compared with Nicardipine, were evaluated in mild to moderate hypertensive patients in a randomized crossover study.

Following a 3 week placebo washout (phase I), the first crossover (phase II) was initiated with 63 patients randomized to dilevalol and 62 to nicardipine. The 6 weeks of treatment was initiated with 100mg of dilevalol once daily or 40mg of nicardipine (20mg B.I.D.). After 2 weeks, patients not achieving a sitting DBP to ≤ 90 mmHg or a decrease of ≥ 10 mmHg were up-titrated to 200mg Dilevalol once daily or 60mg Nicardipine twice daily. A second three week placebo washout (phase III) followed by a second 6 week active treatment phase (phase IV) during which patients were crossed over to the alternative therapy as during phase II if the sitting DBP again met the entrance criteria. 18 patients were only evaluable for the first washout and treatment period because of early discontinuation or protocol violations. They were included in the safety evaluation. Phase II patients treated with Dilevalol (n=63) were mean age of 52.9 years, 49% male and 51% mild hypertensives (≤ 105 mmHg). Phase II patients treated with Nicardipine (n=62) were mean age of 51.2 years 55% male and 66% mild hypertensives.

Both Dilevalol and Nicardipine significantly and equivalently lowered blood pressure relative to baseline (71% versus 67% normalization). Dilevalol slightly but significantly lowered heart-

rate (-5 beat/min versus -1 beat/min). Dilevalol significantly increased HDL cholesterol (2.1mg/dl , 4.2%) and decreased total cholesterol (9.6mg/dl , 4.2%) while Nicardipine produced only a small but not significant reduction in total cholesterol(3.2mg/dl , 1.2%).

The incidence of adverse effects were lower with Dilevalol than with Nicardipine and especially flushing and ankle edema occurred significantly more often with Nicardipine. In conclusion, dilevalol is equally effective but has a superior safety profile to nicardipine in the treatment of mild to moderate hypertension.

KEY WORDS : Dilevalol · Nicardipine · Hypertension.

서 론

연구대상 및 방법

고혈압 및 순환기계통의 질환을 치료하는데 베타차단 효과를 가진 약들이 널리 이용되어 왔다. 그러나 일반적인 베타차단제는 심박출량감소로 인한 부작용이 문제가 되어 최근에는 이의 단점을 해소하기 위하여 이른바 새로운 형태의 베타차단제 즉, 선택적 베타-2 항진효과와 비선택적 베타차단효과를 동시에 나타내는 소위 혼합형 (Hybrid form) 베타차단제에 대한 연구가 계속 되고 있다. 고혈압에 있어서의 기본장애는 원칙적으로 전신 혈관 저항의 증가¹⁾이므로 이 저항을 감소시키는 약제를 선택하는 것이 효과적이다. Nicardipine은 칼슘 길항제의 일종으로써 전신혈관 저항을 감소시켜 혈압을 조절하는데 효과적인 약이다²⁾. Dilevalol은 비선택적 베타차단 효과와 선택적 베타-2 항진작용으로 혈관 확장효과가 있는 새로운 형태의 고혈압 치료제로 심박출량의 변화 없이 혈압을 떨어뜨릴 수 있다. Dilevalol은 전통적 베타차단제와는 다르게 혈중 지질변화를 일으키지 않으며³⁾ 또한 알파-2 차단 효과가 없다⁴⁾. 경증 및 중등도의 고혈압 치료에 있어서 Dilevalol의 효과를 비교측정하기 위해서 Propranolol이나 Metoprolol 등 기존의 베타차단제³⁾⁵⁾⁶⁾와 Captopril이나 Enalapril등의 Angiotensin 전환효소 억제제⁷⁾⁸⁾와의 비교연구는 이미 보고 된 바 있다. 본 저자들은 1989년 3월부터 12월까지 한국 성인의 경증 및 중등도의 고혈압 치료에 있어 칼슘길항제인 Nicardipine과 소위 혼합형 베타차단제인 Dilevalol의 효과 및 안정성에 대해 비교 연구 하였다.

국내 3개 종합병원에서 무작위로 선택된 환자 125명중 25세에서 69세 사이에서 좌위 확장기 혈압이 $95\sim 115\text{mmHg}$, 좌위 수축기 혈압이 200mmHg 이하인 환자를 선택하였다. 고혈압환자 중 연구대상에서 제외된 환자의 기준은 다음과 같다.

- 지난 3개월내에 생긴 심근 경색증.
- 비 보상성 울혈성 심부전.
- 2도 또는 3도 심방실 전도장애, 심한 서맥 또는 동성 차단.
- 지난 2년간 뇌혈관 장애.
- 기관지 천식 또는 기관지 발작.
- 조절 안되는 당뇨병.
- 협심증.
- 치료하지 못할 정도의 심한 일반적상태.
- 임신부, 수유모, 피임을 하지 않은 여성.

혈압은 수은 혈압계로 측정하였다. 평균 혈압은 동일인 관찰자가 5분동안 평안히 앉은 상태거나 1분동안 기립시킨후 3번 측정하여 평균하였다. 환자의 병력, 이학적 소견, 흉부 X-선 및 심전도를 시행하였으며 가약 투여 후와 단계적 치료 후 기본적인 혈액 분석 및 혈중 지질 검사를 하였다.

환자들은 먼저 3주간 가약 투여를 하였고 모든 항고혈압제의 사용을 중단하였다(1 단계). 가약은 1일 1회 투여하였고, 1주 1회 기본검사를 시행하였다. 좌위 기립시 및 앙와위 혈압을 측정하였고 기립시 및 앙와위혈압의 평균이 처음 치료 및 적정 (titration) 기간동안에 이용되었다(2 단계). 2 단

Table 1. Study design

Phase I	Phase II		Phase III	Phase II	
First washout	First treatment		Second washout	Second treatment	
Placebo	Dilevalol	Nicardipine	Placebo	Nicardipine	Dilevalol
	100mg/day	40mg/day		40mg/day	100mg/day
DBP 95~115mmHg	200mg/day	60mg/day	DBP : 95~115mmHg	60mg/day	200mg/day
SBP<200mmHg	DBP<90mmHg or		SBP<200mmHg	DBP<90mmHg or	
Last two visits	DBP fall \geq 10mmHg		Last visit	DBP fall \geq 10mmHg	
3 weeks	6 weeks		3 weeks	5 weeks	

계에서 환자에게 Dilevalol 100mg을 1일 1회 투여하였고, Nicardipine 40mg을 1일 2회 투여 하였는데 1:1의 비율로 시도하였다. 2주간 치료후 항고혈압 효과를 검사 하였고 다음의 진단 기준 3항중 1항이 만족하면 효과가 있다고 판정하였다.

1. 혈압정상화: 수축기혈압이 150mmHg 이하와 이완기 혈압이 90mmHg 이하

2. 수축기 혈압 20mmHg 이상감소 및 이완기 혈압 10mmHg 이상 감소

3. 평균 혈압 13mmHg 이상감소:

$$\frac{\text{수축기혈압} - \text{이완기혈압}}{3} + \text{이완기 혈압}$$

이상의 효과판정 기준에 적합하지 않으면 용량을 2배로 증가하였다. 만약 Dilevalol 200mg 1일 1회 투여나, 혹은 Nicardipine 60mg 1일 2회 분복 투여로 효과가 없는 경우 부적합한 경우로 판정하고 연구대상에서 제외하였다. 6주간 토여후 다시 3주간 가약을 투여하였고(3단계) 혈압이 원상태로 복귀되면 두번째 치료를 시작하였다. 두번째 치료시는 Dilevalol을 먼저 시도했던 환자에서는 Nicardipine을 투여하고, Nicardipine을 먼저 시도했던 환자에서는 Dilevalol을 투여하는 소위 교차비교법(cross-over study)을 이용하여 6주동안 관찰하였다(4단계). 1단계부터 4단계까지의 연구과정을 도표로 보면 (Table 1)과 같다.

이상의 연구과정표에 의한 평가항목 및 그 기준은 다음과 같다.

1. 강압 효과

강압 효과에 대한 판정은(Table 2)에서 보는 바와 같다. 약물을 투여한후 수축기혈압이 20

Table 2. Evaluations of antihypertensive effect

	1	2	3	4
(mmHg)	Fall	Slight fall	No change	Elevation
Systolic pressure	<-20	-19 to -10	±9	>10
Diastolic pressure	<-10	-9 to -5	±4	>5
Mean pressure	<-13	-12 to -7	±6	>7

mmHg이상 감소하거나, 이완기혈압이 10mmHg 이상 감소하거나 또는 평균 혈압이 13mmHg이상 감소한 경우는 감소(fall)로 판정하였고, 수축기혈압이 10~19mmHg, 이완기혈압이 5~9mmHg, 평균혈압이 9~12mmHg 감소한 경우는 약간감소(slight fall)로 판정하였고, 수축기혈압이 9mmHg 이내, 이완기혈압이 4mmHg이내, 평균혈압이 6mmHg 이내로 감소한 경우는 변화가 없는 경우(no change)로 판정하였다. 그러나 수축기 혈압이 149mmHg 이하이고 이완기 혈압이 89mmHg 이하인 경우는 모두다 감소로 간주하였다.

2. 주관적 증상

1, 2단계와 3, 4단계로 비교하여 주관적 증상의 개선에 대한 평가는 다음의 5가지 즉, 증상의 호전이 없는 경우, 아주 호전되는 경우, 약간 호전되는 경우, 증상의 변화가 없는 경우, 증상이 악화된 경우로 구분하였다.

3. 안전성

안전성에 대해서는 다음의 5단계로 평가하였다.

Table 3. Usefulness of antihypertensive drugs

Antihypertensive effect	Overall safety	Usefulness
Fall (see talbe 2)	1) No side effects	Useful
	2) Low degree side effects, treatment continued	Slightly useful
	3) Medium degree side effects, dosage reduction	Slightly useful
	4) Severe side effects, discontinuation	Not useful, should not be used
	5) Unevaluable results	Unevaluable
Slightly fall	1)	Slightly useful
	2)	Slightly useful
	3)	Not useful
	4)	Not useful, should not be used
	5)	Unevaluable
No change	1)+2)	Not useful
	3)	Not useful/ should not be used
	4)	Should not be used
	5)	Unevaluable
Elevation	1)/2)/3)/4)/5)	Should not be used
Unevaluable	5)	

1) 부작용이 없다.

2) 약간 부작용이 있으나 치료는 계속 할수 있다.

3) 심한 부작용이 있어 약 용량을 감소하였다.

4) 심한 부작용이 있어 약 용량을 중단하였다.

5) 평가 할수 없었다.

4. 효율성

강압 효과와 안전성을 토대로 효율성을 평가하였고 그 효율성은 다음 (Table 3)의 기준에 의하였다.

5. 우수성

효율성을 기초로 하여 투약의 효과가 같은지 또는 우수한지를 판정하였다. 어떤 이유에서든지간에 제 3단계 및 4단계를 지속하지 않는 환자는 부작용, 검사실소견 및 전반적 판정만이 검색되었으며 탈락자에 대해서는 보충하지 않았다.

연구 결과

총 125명의 고혈압 환자를 대상으로 조사한 나이, 성별, 고혈압의 정도, 1 단계 및 3단계에서의 혈압과 맥박수의 평균등에 대한 결과는 (Table 4)와 같다.

Dilevalol을 투여한 환자중 2명은 진단기준에 적합하지 않아 제외하였으며 (71세노인 및 이완기 혈압이 기준치보다 낮은 환자) 또한 18명은 3단계 이후 본 연구의 제시한 치료방법과 상이하여 1단계와 2단계까지만 통계처리하였다.

강압 효과를 비교하여보면 Dilevalol과 Nicardipine 모두에서 수축기 및 이완기 혈압이 감소하였다. 즉 Dilevalol 투여군은 수축기 혈압이 17.1 ± 4.2 mmHg 강하하였고, Nicardipine 투여군은 14.2 ± 2.7 mmHg 강하 하였으며, 이완기 혈압 강하는 각각

Table 4. Demographic profile

	Dilevalol first treat group	Nicardipine first treat group	P
Patient number	61	62	
Age (years)			
~45	12	13	
46~60	37	43	NS
61~	12	6	
Sex			
Male	31	34	NS
Female	30	28	
Severity (WHO)			
Mild	31	41	NS
Moderate	30	21	
Patient number	51	54	
Blood pressure (SBP/DBP)			
Phase I	163.4/103.0mmHg	162.6/101.9mmHg	NS
Phase III	162.1/100.9mmHg	163.2/101.3mmHg	NS
Heart rate(/min)			
Phase I	74.7	74.2	NS
Phase III	74.2	73.1	NS

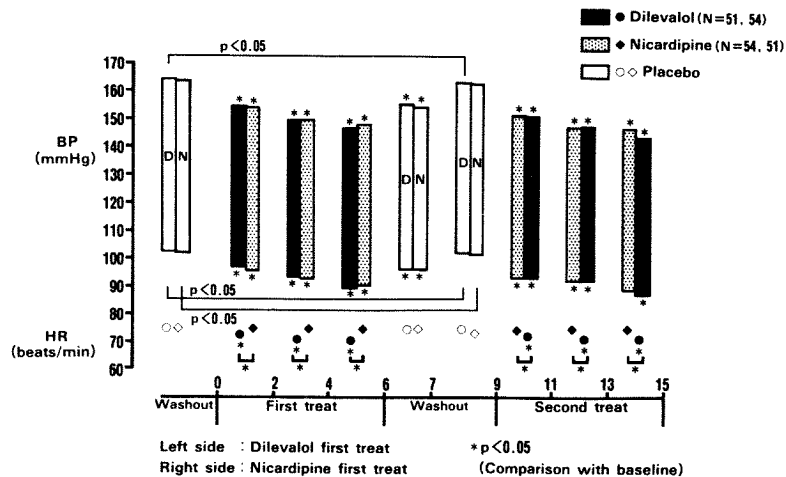


Fig. 1. Blood pressure and heart rate reduction.

11.6±3.8mmHg 및 9.9±1.6mmHg 이었다. 두군간의 강압효과를 비교한바 Dilevalol 투여시는 71%에서, Nicardipine 투여시는 67%에서 정상혈압으로 유지되었다. 그러나 두군간의 통계학적 유의성은 없었다. 평균 심박수의 변화는 Dilevalol 투

여군은 1분당 5.1±2.2회 감소, Nicardipine 투여군은 1분당 1.3±0.9회 감소 하였다(p<0.05). 6주 동안 관찰한 혈압 및 맥박의 변화는 (Fig. 1)과 같다.

두 약물의 부작용을 보면 Nicardipine 투여시

보다 Dilevalol 투여시 부작용이 적게 나타났다. 즉 Nicardipine 투여군에서는 안면홍조(6%), 족부부종(3.2%), 심계항진(2.6%) 및 두통(2.2%)이 관찰되었으나 Dilevalol 투여군에서는 두통(1.2%), 현운(1.2%) 및 전신무력감(0.9%) 등만이 관찰되었다. 기립시 Dilevalol과 Nicardipine 모두다 2~4 mmHg의 평균치 혈압의 감소를 보였으나 임상적 의의는 없었다. 저자들은 (Table 3)의 효율성판정 기준에 의하여 강압 효과, 안정성 및 환자의 반응에 따라 두 종류의 약의 효율성을 비교하였다. Dilevalol 투여군중 82명에서 효과가 있었고 (78%) Nicardipine 투여군에서는 58명에서 효과가 있었다(55%). Dilevalol 투여군에서는 5명이 효과가 없었고 (4.7%), Nicardipine 투여군에서는 12명이 효과가 없었다(11.4%).

본 연구기간중 관찰한 검사실조건중 혈중지질의 변화를 보면 (Fig. 2)에서와 같이 Dilevalol 투여군에서는 투여전보다 투여후에 총 콜레스테롤이 감소(9.6mg%, 4.2%)하였으며, HDL-cholesterol이 증가(2.1mg%, 4.2%)하였다. Nicardipine 투여군에서도 총 콜레스테롤이 감소(3.2mg%, 1.2%)하였으며 이들은 통계적으로 의의가 있었다($p < 0.05$). 그러나 Dilevalol 투여군에서 HDL-cholesterol이 증가한 것으로 나타난것은 단기간의 치료

결과인 것으로 향후 지속적인 연구가 필요할것으로 생각된다. 그외 검사실조건외의 변화는 Dilevalol 투여군에서 혈중효소인 GOT, GPT 및 CPK의 증가가 관찰되었으나 그 정도가 경미하였고 임상적 의의는 없었다.

Dilevalol은 약리학적으로 아주 강력한 베타차단 효과를 가지고 있으나 이에 반해서 알파차단효과는 비교적 적다. 실험동물에서 보면 Dilevalol은 혈압을 떨어뜨리고 말초혈관을 확장시키기에 충분한 용량에서도 알파-1 수용체를 차단하는 효과는 거의 나타내지 않았다. 또한 알파-2 수용체에도 영향을 미치지 않았다. Dilevalol의 혈역학적 반응을 보면 혈관 확장 작용이 현저하다. 즉 자연발증고혈압 쥐의 실험동물에서 보면 Dilevalol은 강압 효과를 나타내는 용량에서 말초저항을 현저히 감소시켰으며 따라서 심박출량에 영향을 주지 않았고 신장 및 복부혈관등의 혈관저항을 의미있게 감소시켰다. Dilevalol의 이러한 작용은 혈관의 베타-2 수용체에 대한 부분적인 항진효과에 의하여 이루어지는 것으로 생각된다. 이상과 같은 Dilevalol의 약리학적 특성은 Pindolol이나 Celiprolol과 비슷하다. 다만 이들약과의 차이점은 Dilevalol은 심계항진등이 없는 것으로 보아 베타-1 항진작용이 없다는 것이다. 즉 지금까지 알려진 소위 혼합형의 베타차단제는 Dilevalol이나 Pindolol처럼 비선택적 베타차단효과와 베타-2 선택적 ISA(intrinsic sympathomimetic activity)를 갖는 약물과, Celiprolol 같은 베타-1 선택적 베타차단작용과 베타-2 선택적 ISA를 갖는 약물, 그리고 Bunitrolol같은 비선택적 베타차단 효과와 중증도의 ISA를 갖는 약물등이 있으며 향후 이런 계통의 새로운 베타차단제에 대한 연구에 박차를 가하고 있는 것이 최근의 실정이다.

금번 연구에서 보면 한국성인에서 경증 및 중증도의 고혈압치료에 있어서 Dilevalol의 1일 1회 복용이 Nicardipine의 복용과 같이 강압 효과면에서는 동등하나 안면홍조, 부작용은 Dilevalol의 경우 더 적은 것으로 판정되었다. 치료 기간중 Dilevalol 투여군의 7%, Nicardipine 투여군의 67%에서 혈압이 정상화 되었고 치료후에도 계속 정상을 유지하였다. 또한 Dilevalol 투여군에서 단기 치료

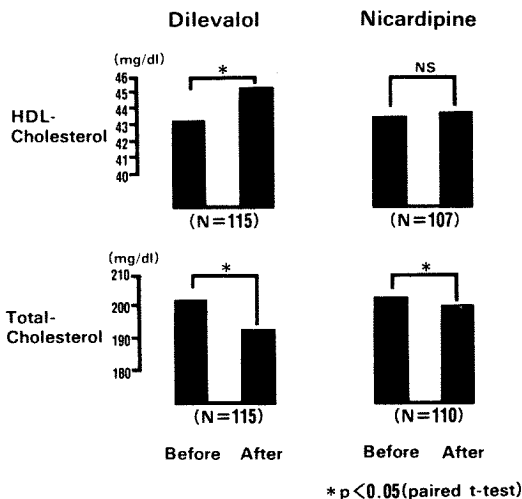


Fig. 2. Effects on lipid profile.

중 혈중 지질이 감소하였으며, 혈액 및 생화학적 검사를 포함한 검사실 소견중 혈중효소인 GOT, GTP 및 CPK가 약간 증가하였으나 임상적의의는 없었고, Dilevalol 및 Nicardipine에 대한 특이적 과민 반응으로 인한 급성간염등의 소견을 보인 경우는 없었다.

이번 연구는 한국인을 대상으로 칼슘 길항제와 새로운 형태의 혼합형 베타억제제인 Dilevalol을 교차비교법(cross-over study)을 이용해서 시행한 첫번째 연구이다. 이 연구로 Dilevalol의 알파 억제효과가 없음⁹⁾을 다시 증명하였고 기립성혈압의 감소도 없었으며 이것은 특히 노인에서 더욱 뚜렷하였다. Dilevalol 투여시 심박동수 감소는 베타억제제보다 그 감소가 심하지 않았다¹⁰⁾. 결론적으로 Dilevalol은 그 작용기전이 선택적 베타-2 항진 효과를 통한 혈관확장과 아울러 비선택적 베타 차단효과를 함께 나타내는 소위 혼합형 베타억제제이므로 일반적인 베타억제제에서 나타나는 심박출량감소로 인한 부작용이 적다는 것이 증명된 셈이다. 동시에 감압 효과의 측면에서 보면 Dilevalol은 칼슘길항제인 Nicardipine과 동일하였다. 즉, 지금까지 발표된 내용과 이번 연구결과를 종합비교하여 보면 Dilevalol은 혈관확장 및 베타차단효과를 동시에 가지며 따라서 중전의 베타차단제보다 일반적으로 부작용이 적으며 강압효과는 칼슘길항제와 비슷하므로 경증 및 중등도 고혈압환자에서 간편하게 사용할 수 있는 고혈압치료제중의 하나라고 생각된다. 이 연구를 위해 조언을 아끼지 않은 Dr. Mauracher와 Mr. Harada에 감사드린다.

결 론

저자들은 국내 3개 종합병원에서 125명의 고혈압 환자를 대상으로 새로운 형태의 베타차단제인 Dilevalol과 칼슘길항제인 Nicardipine을 교차비교법(cross-over study)에 의해 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다. Dilevalol은 Nicardipine과 비슷한 강압 효과를 가지며 안면홍조, 족부부종, 심계항진등의 부작용은 Nicardipine 보다 적고, HDL-Cholesterol은 Dilevalol 투여후 상승하였다. 따라서 Dilevalol은 경증 및 고혈압 환자에서 비교적 부작

용이 적고 효과적인 강압제라고 할수 있다. 그러나 혈중 지질의 변화 및 혈중효소의 증가등에 관해서는 향후 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Frohlich ED : *Hemodynamic considerations in clinical hypertension. Med Clin North Am* 71 : 803-812, 1987
- 2) Houston MC : *New insights and new approaches for the treatment of essential hypertension : selection of therapy based on coronary heart disease risk factor analysis, hemodynamic profiles, quality of life, and subsets of hypertension. Am Heart J* 117 : 911-951, 1989
- 3) Materson BJ, Vlachakis ND, Glasser SP : *Influence of β_2 agonism and β_1 and β_2 antagonism on adverse effects and plasma lipoproteins : results of a multicenter comparison of dilevalol and metoprolol. Am J Cardiol* 63 : 58I-63I, 1989
- 4) Bevilacqua M : *Characterisation of dilevalol affinity for beta and alpha 1-adrenergic receptors. J Cardiovasc Pharmacol* 11(Suppl 2) : S25-S27, 1988
- 5) Frishman WH, Glasser SP, Strom JA, Schoenberger JA, Liebson P, Poland MP : *Effects of dilevalol, metoprolol, and atenolol on left ventricular mass and function in nonelderly and elderly hypertensive patients. Am J Cardiol* 63 : 69I-74I, 1989
- 6) Schoenberger JA, Frishman WH, Wallin JD : *Dilevalol compared with propranolol and placebo for systemic hypertensive. AM J Cardiol* 63 : 45I-49I, 1989
- 7) Fogari R, Poletti L, Tettamanti F, Civardi M, Savonitto S : *Rest and exercise evaluation of the antihypertensive efficacy of dilevalol and captopril. J Cardiovasc Pharmacol* 11(suppl 2) : S28-S31, 1988
- 8) Rodriguez-Saavedra M, Zannad Fm, Guerrero-Sierra J : *Comparison of dilevalol and enalapril administered once daily for mild hypertension. Am J Cardiol* 63 : 50I-53I, 1989
- 9) Sybertz EJ, Jr, Watkins RW : *Preclinical pharmaco-*

logic properties of dilevalol, an antihypertensive agent possessing selective β_2 agonist-mediated vasodilation and β -antagonism. Am J Cardiol 63 : 3I-6I, 1989

10) Kaplan NM : *Treatment of hypertension : Non-drug*

therapy and the rationale for drug therapy. Clinical Hypertension (4th edition) Baltimore, MD. Williams & Wilkins, pp147-179, 1986