

본태성 고혈압에 대한 Nipradilol의 효과

국립의료원 내과

김용준 · 이홍순 · 이학중

= Abstract =

A Clinical Study on the Antihypertensive Effect of Nipradilol

Yong Joon Kim, M.D., Hong Soon Lee, M.D., Hak Choong Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center

β -receptor antagonist as antihypertensive agent has adverse effect such as vasoconstriction, bronchoconstriction and aggravation of atherosclerosis. So β -receptor antagonist with α -receptor blocking property has been studied for avoidance of adverse effects of β -receptor antagonist. Nipradilol, a new β -receptor antagonist with α -receptor blocking property was administered in 30 essential hypertensive patients for 10 weeks in order to evaluate the antihypertensive effects and adverse effects.

The Results were as follows :

- 1) Nipradilol was effective in 20 patients(67%) on systolic blood pressure and 22 patients(73%) on diastolic blood pressure at the end of 10 weeks treatment.
- 2) Before medication, mean systolic and diastolic blood pressure in sitting position were 160 ± 14 mmHg and 102 ± 18 mmHg, and after 10 weeks of medication, mean systolic and diastolic blood pressure were significantly declined to 143 ± 22 mmHg and 89 ± 12 mmHg($p < 0.001$).
- 3) There was no significant change in pulse rate, from 78 ± 12 beats per minute at the beginning of the treatment to 75 ± 11 beats per minute after 10 weeks of treatment.
- 4) There was no significant change in sodium, potassium, GOT, GPT, bilirubin, alkaline phosphatase, BUN, creatinine, LDH, CPK and lipid.
- 5) The adverse effects of nipradilol were bradycardia(7%), dyspnea(3%), chest discomfort(3%) and headache(3%).

In summary, nipradilol seemed to be effective antihypertensive drug in treating mild to moderate hypertension.

KEY WORDS : Nipradilol · Hypertension · β -receptor antagonist · α -receptor blocking property.

서 론

선진국에서 고혈압은 전 인구에서 25%의 발병

율을 가진 흔한 질환 중의 하나로 최근 우리나라에서도 급격히 증가하고 있으며, 이로 인한 뇌졸중, 심근경색, 심부전 등 여러 불가역적이며 치명적인

합병증이 발생할 수 있다. 이런 합병증의 예방을 목적으로 고혈압에 대한 치료가 필요하며, 고혈압의 치료에 있어서 이차성 고혈압을 제외한 대부분의 본태성 고혈압은 장기간의 약물적 치료가 요한다. 이에 부작용이 적고 여러 작용기전을 가진 고혈압 약제가 개발되었고, 이들 약제의 적용에서 환자에 따라 효과적인 약제를 선택하여 치료하는 것이 중요하게 되었다.

항고혈압 약제중 β 수용체 차단제는 고혈압의 1차 치료 약제로 널리 사용되고 있으며, 강압효과는 심박수를 감소시키고 심근 수축력을 저하시켜서 심박출량을 감소시키며, renin 분비를 감소시키는 등 여러가지 기전을 통하여 작용하고 있다. 그러나 혈관 수축 작용, 기관지 수축작용 및 천식의 악화 등 여러 부작용이 있으며¹⁾, 동맥경화증을 악화시킬 가능성이 있어 β 수용체 차단제의 사용시 주의를 요한다.

최근 β 수용체 차단제의 결점을 보완하기 위하여 β 수용체 차단 작용 외에도 약한 α 수용체 차단작용을 갖는 약제들이 개발되고 있으며, nifradilol이 이러한 약제의 일종으로 약한 α 수용체 차단 작용을 가진 β 수용체 차단제로 고혈압의 치료에 시도되고 있으나^{2,3)} 국내에서는 아직 이에 대한 보고가 없다.

이에 저자들은 nifradilol의 임상효과를 알기 위하여 본태성 고혈압 환자에 nifradilol을 투여하여 강압효과를 관찰하고 부작용의 빈도 및 종류, 혈중 전해질, 간기능 및 지질에 미치는 영향을 관찰하여 그 결과를 보고하고자 한다.

관찰 대상 및 방법

1991년 3월부터 1991년 11월까지 국립의료원 내과에 2번이상 방문하여 안정시 좌위에서 수축기

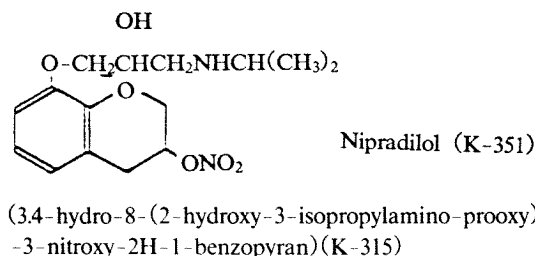


Fig. 1. Nifradilol의 구조 및 분자식.

혈압 160mmHg 또는 이완기 혈압이 90mmHg 이상이며, 고도의 서맥이나 심전도 장애(2도, 3도), 당뇨, 천식, 울혈성 심부전 및 임신이나 수유중인 여성을 제외한 고혈압 환자로 처음 고혈압으로 진단을 받았거나 최소한 2주이상 항고혈압제 투여를 중단하였던 환자 30예를 대상으로 nifradilol을 10주간 투여하였다. 성별 분포는 남자 13예, 여자 17예였으며 평균 연령은 52 ± 11 세였다(표 1). 약물 투여 전의 혈압 정도는 표 2과 같이 대부분이 경도 및 중증도의 고혈압 환자였다.

약제의 투여방법은 nifradilol 3mg을 1일 2회 식 후에 투여하였고, 4주 후에 혈압하강 정도가 심한 경우 1일 1회 3mg으로 식 후에 감량하여 투여하였으며, 만족스럽지 못한 경우는 nifradilol 12mg을 1일 2회 분복으로 증량 투여하였다.

혈압의 측정은 좌위에서 충분한 안정후 동일한 의사에 의해 측정되었으며 혈압기는 수은주 혈압계를 사용하였다. 약제의 투여에 따른 자각증상 및 부작용을 파악하기 위하여 두통, 현훈, 기립성 저

Table 1. Age & sex distribution

Age/Sex	M.	F.	Total
21-30	1	0	1
31-40	1	1	2
41-50	3	10	13
51-60	5	4	9
61-	3	2	5
Total	13	17	30

Table 2. Degree of hypertension

Degree	No. of Case
Mid	15
Moderate	13
Severe	2

Table 3. Changes of blood pressure during 10 weeks' treatment with nifradilol

BP(mmHg)	Weeks(n=24)		
	0	4	10
Systolic	160 \pm 14	143 \pm 22*	140 \pm 21*
Diastolic	102 \pm 18	89 \pm 12*	86 \pm 12*
Mean	123 \pm 7	107 \pm 15*	106 \pm 14*
HR.	78 \pm 12	74 \pm 9	75 \pm 11

Mean \pm S.D.

* : $p < 0.001$ before vs after treatment

혈압, 무력, 식욕부진, 복통 및 설사, 발진, 불면 등에 대해 매 문진시마다 관찰하여 소정의 조사용지에 기입하였다.

관찰 항목의 성적치는 $\text{men} \pm \text{S.D}$ 로 나타내었으며 유의차이의 검증은 Paired t-test를 이용하였고 유의 수준은 5%이하로 하였다.

결 과

표 3은 nipradilol투여 전후의 혈압 변화를 관찰한 것이다. Nipradilol투여 전의 수축기 혈압은 160 ± 14 mmHg였으며, 투여 4주후 143 ± 22 mmHg, 투여 10주후 140 ± 21 mmHg로 하강하였고, 투여 4주후와 10주후의 혈압은 모두 투여 전에 비해 유의한 혈압 하강의 소견을 보였다($p < 0.001$). 그러나 투여 4주후와 투여 10주후와의 혈압비교에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 확장기 혈압은 투여 전 102 ± 18 mmHg였으며, 투여 4주후 89 ± 12 mmHg, 투여 10주후 86 ± 12 mmHg로 하강을 보였고, 투여 4주후와 10주후의 혈압 모두 투여전에 비해 유의한 혈압 하강의 소견 보였으며($p < 0.001$), 투여 4주후와 투여 10주후와의 혈압기교에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 맥박수는 nipradilol투여 전 분당 78회에서 투여 4주후 분당 74회, 투여 10주후 분당 75회로 유의한 차이를 보이지 않았다.

혈압 하강의 효과 판정을 표 4를 기준으로 하여 분류하였다. 표 5에서 나타난 바와 같이 수축기

Table 4. Classification of degree of hypotensive effect

BP(mmHg)	Weeks(n=24)			
	Marked	Moderate	Mild	No change
Systolic	≥ 30	20-29	10-19	≤ 9
Diastolic	≥ 30	10-14	5-9	≤ 4
Mean	≥ 20	13-19	7-12	≤ 6

Table 5. Antihypertensive effect of nipradilol after 10 weeks' follow-up

	Decrease in blood pressure(mmHg)		
	Systolic (%)	Diastolic (%)	Mean
Marked	11(37%)	17(57%)	14(47%)
Moderate	7(23%)	5(17%)	4(13%)
Mild	2(7%)	1(3%)	4(13%)
No change	10(33%)	7(23%)	8(27%)

Table 6. Changes of blood chemistries during treatment

	Before	After
BUN.(mg/dl)	15.5 ± 4.7	14.3 ± 3.8
Creatinine(mg/dl)	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2
SGOT(IU/L)	27 ± 7	26 ± 4
SGPT(IU/L)	22 ± 10	19 ± 7
Bilirubin(mg/dl)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2
ALP(IU/L)	75 ± 11	83 ± 15
FBS(mg/dl)	115 ± 15	112 ± 17
Cholesterol(mg/dl)	206 ± 60	210 ± 14
HDL-chol.(mg/dl)	44 ± 8	43 ± 10
Triglyceride(mg/dl)	159 ± 89	154 ± 85
LDH(U/L)	147 ± 40	143 ± 30
CPK(U/L)	77 ± 23	81 ± 32
Na ⁺ (mEq/L)	143 ± 3	143 ± 4
K ⁺ (mEq/L)	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.4

ALP : alkaline phosphatase

Table 7. Adverse effects of nipradilol(n=30)

Bradycardia(PR<60min)	2(7%)
Dyspnea	1(3%)
Chest discomfort	1(3%)
Headache	1(3%)

혈압의 현저한 하강이 37%, 중등도 혈압 하강이 23%, 경한 혈압 하강이 7%에서 관찰되었으며, 확장기 혈압의 현저한 혈압 하강은 57%, 중등도 혈압 하강이 17%, 경한 혈압 하강이 3%에서 관찰되었다.

Nipradilol의 투여로 인한 혈액의 혈액학적 및 생화학적 변화를 관찰하기 위해 전해질, 신기능 검사, 간기능 검사, 혈당 및 지질 검사를 nipradilol투여 전과 투여 4주 이후에 시행하였다. Nipradilol투여 전에 비해 투여 후 시행된 혈액학적 및 생화학적 검사 모두 유의한 변동이 관찰되지 않았다(표 6).

투약에 따른 부작용은 표 7에 나타난 바와 같이 서맥 2예, 호흡곤란 1예, 흉부불편감 1예 및 두통 1예로 전체 환자의 16%에서 관찰되었다. 서맥 2예는 모두 맥박수가 50회에서 59회 사이의 무증상적 서맥이었고, 그 외 위장 장애 등의 합병증이 있었으나 경미했고 약물에 의한 것인지는 구별이 불가능 하였다.

고 찰

β 수용체 길항제는 고혈압과 협심증의 치료에 널리 사용되는 약제 중의 하나이다. 그러나 β 수용체 길항제로 인한 말초 조직 저항성의 증가, 심질환이 있는 경우 심부전의 악화 및 관상 동맥 혈류량의 감소⁴⁾ 등의 여러 문제점이 있다. 따라서 최근 β 수용체 길항제이면서 α 수용체 길항작용을 가진 약제가 개발되고 있다.

Nipradilol(3,4-hydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino-prooxy)-3-nitroxy-2H-1-benzopyran)은 내재성 교감신경 자극 작용이 없는 새로운 β 수용체 길항제이다. 그리고 β 수용체 길항제 외에도 nitrate와 유사한 혈관 확장 작용과 상대적으로는 약한 α -1 수용체 길항작용도 가지고 있다⁵⁾.

Nipradilol의 β 수용체 길항제의 효과는 propranolol보다 2배 강력한 것으로 알려져 있으며, 또한 nipradilol의 β 수용체 길항 효과는 α 수용체 길항효과보다 100배 정도 강력한 것으로 알려져 있다⁵⁾.

Nipradilol 약물 역학적 동태를 보면 nipradilol 6mg, 12mg 경우 복용시 급속한 장흡수를 통하여 최고 혈중 농도는 5.7mg/ml, 11.3mg/ml로 2시간 내에 도달하며 반감기는 약 3.7시간 정도로 알려져 있다²⁾. Nipradilol은 폐, 심장 등의 작용기관에서 대사되지 않으며 작용기관이 아닌 간에서 denitration 및 hydroxylation의 대사 경로를 거친다⁶⁾. Nipradilol은 24시간내에 소변으로 거의 완전히 배설되며 간에서 생성된 주 대사물인 nipradilol의 glucuronate conjugate의 소변 배설은 24시간에 59.2%라고 한다.

이 제제의 임상적 효과는 β 수용체 길항작용과 혈관확장 작용으로 인한 강압효과, 항 협심증 작용 및 항 부정맥 작용으로 나타난다. Nipradilol의 강압효과는 일반적인 β 수용체 길항제와는 다른 독특한 작용을 가지고 있다. 즉 nipradilol은 비선택적 β 수용체 길항제로 맥박수의 감소 및 심근력의 감소를 일으키는 작용 외에도 Uchida등의 보고에 의하면⁷⁾ 말초조직의 혈관 저항성을 감소 시키며 타 수용체 길항제와는 반대로 확장기말 좌심실압을 감소시킨다고 하였다. 이러한 독특한 nipradilol의 작용은 아직 정확히 규명되지 않았으나 α 수용체

특히 α -1 수용체의 길항작용으로 설명하고 있다⁸⁻¹¹⁾.

본 연구 결과에서 nipradilol에 의한 유의한 강압 효과가 관찰되었으나 맥박수는 영향을 미치지 않았다. 이는 혈압강하의 기전이 β 수용체 길항효과 외에 타 기전으로 혈압강하의 효과가 나타남을 시사하고 있다. Mikio등⁵⁾은 마취된 개를 이용한 실험을 통하여 확장기말 좌심실압의 감소뿐만 아니라 말초혈관 저항성의 감소, 맥박수 변동없이 심박출량의 감소, 동맥압의 감소, 관상동맥 혈관 저항성의 감소 및 isoproterenol과 길항하여 chronotropic 효과의 향진이 있음을 보고 하였고 nipradilol이 혈관 확장을 시키는 직접적인 작용이 있음을 주장하였다. 따라서 nipradilol에 의한 강압 효과는 아마도 β 수용체 길항 효과 외에도 타 기전을 통한 특히 α 수용체 길항효과가 큰 영향을 미치고 있음을 추측케한다¹²⁾.

그러나 β 수용체 길항제이면서 β 수용체 길항효과로 인한 부작용을 줄이기 위해 이미 기술한 α 수용체 길항효과 및 그 외의 효과 nipradilol에서 충분히 작용한다 하더라도, β 수용체 길항효과인 서맥과 호흡곤란을 각각 2예와 1예에서 경험할 수 있었으며, 흉부불편감과 두통도 각각 1예에서 경험한 것으로 미루어 보아 β 수용체 길항효과 및 α 수용체 길항효과로 생각되는 부작용이 여전히 존재함을 알 수 있었다.

Nipradilol은 동맥압이 강압효과뿐만 아니라 정맥확장을 작용을 가짐으로서 nitroglycerin과 유사한 작용이 있다^{13,14)}. β 수용체 길항제 투여시 관상동맥의 수축이 일어남이 보고되었으나¹⁶⁾ Kou등¹⁷⁾에 의하면 nipradilol투여시 개의 관상동맥 혈관확장이 일어남을 보고하였고 이러한 관상동맥의 확장은 nitrate의 직접적인 혈관확장을 통하여 일어나고 작은 관상동맥보다는 큰 관상동맥의 혈관수축을 예방한다고 하였다¹⁸⁾. 따라서 nipradilol은 협심증의 치료에도 사용될 수 있다^{3,11,19)}. 이 외에도 inpradilol은 항 부정맥효과를 지니고 있으며, 그 기전은 타 β 수용체 길항제의 막 안정작용(Class 1) 효과 외에도 심실내에서 활동전압 기간을 연장시키는 작용기전(Class 3)이 있으며 이는 임상적으로 추가적인 연구가 필요할 것이다¹⁷⁾.

마지막으로 이 연구의 제한점은 검사방법이 이

중맹검이 아니었으며 혈압에 미치는 음식 및 계절, 환경적 요인이 고려되지 않았고, 관찰기간이 10주 간의 비교적 단기간이었으며 저자들이 선택한 소수의 환자를 대상으로 하였다는 것이 문제점으로 생각된다.

결 론

항고혈압로서는 α 수용체 길항제의 성격을 포함한 β 수용체 길항제인 niprodilol을 고혈압 환자 30예를 대상으로 1일 3~12mg을 투여한 후 강압효과, 심박동수, 간기능 검사, 지질 검사 등을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 대상환자는 30명으로 남자 13예, 17예였으며 평균 연령은 52 ± 11 세였다.
- 2) 관찰기간은 10주였으며 Nipradilol투여 전의 수축기 혈압은 160 ± 14 mmHg였으며 투여 4주후 143 ± 22 mmHg, 투여 10주후 140 ± 21 mmHg로 투여전에 비해 유의한 혈압하강의 소견을 보였다($p < 0.001$). 확장기 혈압도 투여 전 102 ± 18 mmHg였으며, 투여 4주후 89 ± 12 mmHg, 투여 10주후 86 ± 12 mmHg로 투여 전에 비해 유의한 혈압하강의 소견을 보였다($p < 0.001$).
- 3) 맥박수는 niprodilol투여 전 분당 78회에서 투여 4주후 분당 74회, 투여 10주후 분당 75회로 유의한 차이를 보이지 않았다.
- 4) Nipradilol투여 기간동안 전해질, 신기능 검사, 간기능 검사, 혈당 및 지질 검사상 유의한 변동은 관찰되지 않았다.
- 5) Nipradilol투여로 인한 부작용은 서맥 2예, 호흡곤란 1예, 흉부불편감 1예 및 두통 1예로 전체 환자의 16에서 관찰되었다.

References

- 1) Kaplan NM : *Clinical hypertension 4th edition*. Williams & Williams p 218
- 2) Yoshimura M, Kojuma J, Ito T, Suzuki J, Tsutsui S, Kato K : *Pharmacokinetics of niprodil(K351), a new antihypertensive agent, in human*. *Clinical Pharmacology* 16(4) : 679-691, 1985
- 3) Kishida H, Satio T, Nejima J, Hata N, Kusama Y, Suzuki T, Otsu F, Kaneko H, Inokuchi N : *Evaluation of a new antianginal agent, nipoadilol, in effort angina using Holter monitoring*. *Japan Hear J* 29(3) : 309-317, 1988
- 4) Swain JL, Parker JP, McHale PA, Greenfield JC : *Effects of nitroglycerin and propranolol on the distribution of transmural myocardial blood flow during ischemia in the absence of hemodynamic changes in the unanesthetized dog*. *J Clin Invest* 63 : 947-953, 1979
- 5) Fujii M, Shirasawa Y, Kondo S, Sawanobori K, Nakamura M : *Cardiovascular effect of niprodilol, a beta-adrenoreceptor blocker with vasodilation properties*. *Japan Heart J* 27(2) : 233-250, 1986
- 6) Kabuto S, Kimata K, Yonemitsu M, Suzuki J : *Metabolism of niprodilol by liver homogenates from different species. I. comparative studies on the denitration of niprodilol and other organic intrates*. *Xenobiotica* 16(4) : 307-315, 1986
- 7) Uchida Y : *Cardiovascular effect of (3,4-hydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino-prooxy)-3-nitroxy-2H-1-benzopyran)(K-351)*. *Japan Heart J* 23 : 981, 1982
- 8) Shimizu S, Yamauchi Y, Ikuta J, Nakamura M, Kuga H, Saito N : *antihypertensive action of (3,4-hydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino-prooxy)-3-nitroxy-2H-1-benzopyran)(K-351) in hypertensive rats*. *Japan J Pharmacol* 32 : 135, 1982
- 9) Owen, D.D.A., Stuermer E : *Effect of dihydroergotamine(DEG) on the capacitance, resistance and precapillary sphincter vessels of denervated cat skeletal muscle*. *Br j Pharmac* 42 : 655-656, 1971
- 10) Kou K, Kuriyama H, Suzuki H : *Effects of (3,4-hydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino-prooxy)-3-nitroxy-2H-1-benzopyran)(K-351) on smooth muscle cells and neuromuscular transmission in the canine mesenteric artery*. *Br J Pharmac* 77 : 679-689, 1982
- 11) Higuchi M, Asakawa T : *Effects of niprodilol, a new beta-adrenoceptor blocking agent with vasodilating properties on transmural energy metabolism in the underperfused canine heart*. *Japan J Pharmacol* 44 : 145-153, 1987
- 12) Kawada M, Satoh K, Taira N : *Cardiohemodynamic effects of niprodilol(K-351) in the dog : Comparison with propranolol, nadolol and prazosin*. *Japan J Pharmacol* 42(1) : 9-18, 1986
- 13) Kawashima K, Watanabe TX, Sokabe H : *Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies of prazidilol and*

- nipradilol(K-351). Antihypertensive drugs with combined vasodilator and beta-adrenoceptor blocking actions in rabbits. Japan J Pharmacol 36 : 519-526, 1984*
- 14) Shirasawa Y, Fujii K, Nakamura M : *Venodilating action of nipradilol(K-351) in the pithed rat pretreated with dihydroergotamine. Japan J Pharmacol 39 : 77-82, 1985*
 - 15) Kou K and Suzuki H : *The effects of (3,4-hydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-nitroxy-2H-1-benzopyran)(K-351) and its denitrated derivative on smooth muscle cells of the dog coronary artery. Br J Pharmac 79 : 285-295, 1983*
 - 16) Vatner SF, Hintze TH : *Mechanism of constriction of large coronary arteries by beta-adrenergic receptor blockade. Cir Research 53 : 389-400, 1983*
 - 17) Nakaya H, Kimura S, Nakao Y, Kanno M : *Effects of nipradilol(K-351) on the electrophysiological properties of canine cardiac tissues : Comparison with propranolol and sotalol. European Journal of Pharmacology 104 : 335-344, 1984*
 - 18) Kawamura A : *Protective effects of nipradilol, isosorbide dinitrate and bunazosin on coronary artery constriction induced by intracoronary injection of acetylcholine in pigs. Cardiovas Research 24(12) : 1013-1019, 1990*
 - 19) Araki H, Hayata N, Nakamura M : *Effects of nipradilol, a new beta-blocking agent with vasodilating properties on exercise tolerance in patients with stable effort angina : A double blind study. Clin Ther 9(6) : 656-662, 1987*