

본태성 고혈압 환자에 대한 Amosulalol. HCl의 혈압 강하에 대한 효과

연세대학교 심장혈관센터 심장내과

하종원 · 정남식 · 권 준 · 이문형 · 이영준 · 심원흠 · 조승연 · 김성순

= Abstract =

Efficacy of Amosulalol. HCl on Mild to Moderate Essential Hypertension

Jong-Won Ha, M.D., Namsik Chung, M.D., June Kwan, M.D.,
Moon-Hyoung Lee, M.D., Young-Joon Lee, M.D., Won-Heum Shim, M.D.,
Seung-Yun Cho, M.D., Sung Soon Kim, M.D.

Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Background : The most important hemodynamic disturbance in patients with hypertension is an increase in peripheral vascular resistance due to arteriolar constriction. The most desirable way to lower blood pressure is to decrease peripheral vascular resistance without any adverse effects to cardiovascular function. Accordingly, both alpha and beta-adrenoceptor antagonists are effective drugs for the treatment of hypertension. Amosulalol, a new drug which blocks both sympathetic nerve alpha and beta-receptors, has been developed.

Methods : In order to investigate the efficacy and safety of oral amosulalol on essential hypertension, a daily dose of 20mg to 60mg amosulalol was administered in 31 hypertensive patients (male : 14, female : 17, mean age : 52.7 ± 7.9) with diastolic blood pressure in the range of 95mmHg-120mmHg while off all other anti-hypertensive agents. Blood pressure and heart rate were measured every 2 weeks. The complete blood count, blood chemistry by SMA-12 and serum electrolytes and urinalysis were performed at entry, 1st and 8th week of therapy.

Results :

1) Baseline blood pressure after 2 weeks of placebo at sitting position were $167.5 \pm 12.0/107.8 \pm 6.6$ mmHg. There was statistically significant reduction of blood pressure after 2 weeks treatment of amosulalol which was maintained up to 8 weeks ($167.5 \pm 12.0/107.8 \pm 6.6$ mmHg vs $157.9 \pm 12.4/103.7 \pm 9.5$ mmHg, $p < 0.05$). There was a significant reduction of systolic and diastolic pressures after the treatment when comparing the average value of two observation periods with that of treatment period ($161.1 \pm 31.6/104.8 \pm 20.3$ mmHg vs $145.1 \pm 13.5/94.7 \pm 8.8$ mmHg, $p < 0.05$).

2) The proportion of the patient who had a tendency to decline of blood pressure after treatment with amosulalol was 94%. When considering the safety and efficacy, 94% of patients demonstrated to be safe and efficacious.

3) There was a significant decrease of heart rate after amosulalol without severe bradycardia (72.7 ± 8.3 /min vs 67.5 ± 7.2 /min, $p < 0.05$).

4) There were no significant changes in blood chemistry, serum electrolytes, hematologic findings except two patients who showed slight bilirubin elevation over the treatment period.

5) One patient experienced dizziness that requires to discontinue the medication.

Conclusion : In patients with mild to moderate hypertension, twice daily amosulalol(20mg, 40mg and 60mg) provided significant anti-hypertensive effects without serious side effects.

KEY WORDS : Hypertension · Amosulalol.

서 론

고혈압 치료에서 약물요법은 장기간 시행하여함으로 항고혈압제는 강압효과가 확실하고 부작용이 적어야 함은 물론 경제적이고 투약중에 안락한 생활을 유지할 수 있어야 약제에 대한 환자의 순응도가 높아진다¹⁾. 1960년대 thiazide계 이뇨제가 개발²⁾된 이후 항고혈압제로서 교감신경계차단제³⁾, 말초혈관 확장제, 칼슘통로차단제⁴⁾ 및 angiotensin 전환효소억제제⁵⁾ 등이 항고혈압제로 개발된 바 있다. 고혈압 환자에서 가장 중요한 혈역학적 변화는 세동맥의 수축에 의한 말초 혈관저항의 증가이다⁶⁾. 따라서 혈압을 강하시키는 가장 이상적인 방법은 심장의 기능에 영향을 주지 않으면서 말초혈관의 저항을 감소시키는 것이다. Prazosin과 같은 알파차단제는 말초혈관저항을 감소시키는 혈관확장작용으로 혈압을 강하시키나 위치변동에 따른 혈압조절기능의 장애로 흔히 기립성 저혈압을 야기할 수 있으며 말초혈관저항의 감소로 인한 반사적인 빈맥을 일으킬 수 있다⁷⁾. Propranolol과 같은 베타차단제는 고혈압 환자에서 맥박수와 심박출량을 감소시키나 오히려 말초혈관저항을 증가시키며 이와 같은 말초혈관저항의 증가는 오히려 혈압을 증가시키는 효과를 나타내기도 한다^{8,9)}. 이런 이유로 알파와 베타 차단효과를 동시에 가지는 약제가 이론적으로 이상적인 항고혈압제로서의 조건을 갖추게 된다. 최근까지 이와 같은 약제의 개발이 진행되어 왔으며 이들은 제 4세대 베타차단제로 분류되어 있다. Labetalol과 Amosulalol등이 여기에 해당하는 약제들로서 labetalol이 알파수용체에 비해 베타차단효과가 약 10배 강력한테 반하여 amosulalol은 알파 및 베타차단효과가 동등한 약제이다¹⁰⁻¹⁵⁾. Amosulalol은 sulfonamide를 함유하고 있는 phenylethylamine유도체로 선택적인 알파-1 차단 및 비선택적인 베타 차단 작용을 갖고 있다(Fig. 1).

본 연구는 본태성 고혈압 환자에서 amosulalol 단독투여의 강압효과를 알아보기 위하여 20세에서 80세 사이의 환자중 24시간 혈압측정으로 수축기 혈압 160 mmHg이상, 확장기 혈압 95mmHg이상을 충족시키면서 2주간의 관찰기간(위약투여)중 좌위혈압의 수축기 혈압이 160mmHg이상이거나 확장기 혈압이 95 mmHg 이상인 WHO분류기준 stage I,II의 본태성 고혈압환자를 대상으로 Amosulalol 20~60mg을 8주간 단독으로 투여하면서 약제의 강압효과 및 안전성을 관찰하기 위하여 시행되었다.

대상 및 방법

1. 대 상

연세대학교 의과대학부속 세브란스병원 심장혈관센터 심장내과 외래에 내원하여 WHO분류기준 stage I, II의 본태성 고혈압으로 진단받은 환자로서 24시간 혈압측정에서 수축기압 160mmHg이상, 확장기압 95 mmHg이상을 충족시키면서 2주간의 관찰기간중 좌위혈압이 수축기 160mmHg이상이거나 확장기 혈압이 95mmHg이상인 20세이상 80세이하의 환자중 본 임상 관찰에 동의한 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자중 중증의 고혈압(확장기 혈압 120mmHg 이상), 뇌혈관 장애 발증후 6개월 미만, 심근 경색증후 6개월 미만, 심한 부정맥, 협심증이나 중증의 심부전증, 대동맥협착 또는 승모관협착, 간기능 및 신기능 장애, 기관지 천식 혹은 만성 폐쇄성 폐질환, 정신적 질환이 있거나 3환계 항우울제를 복용중인 환자, 레이노드 증후군 및 간혈성 과행증, 알리지 또는 약물 과민증의

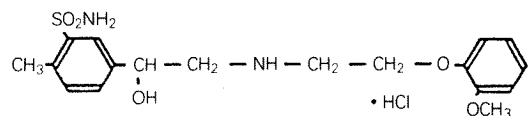


Fig. 1. Structure of amosulalol hydrochloride.

기왕력이 있는 환자, 임신 또는 수유중이거나 피임약을 복용하고 있지 않은 가임여성등은 임상 대상에서 제외하였다. 모든 환자에서 서면 동의후 연구에 참여하였다.

2. 방 법

임상 관찰은 관찰기간 3주와 치료기간 8주에 걸쳐 시행하였다. 관찰 기간 초기 1주는 약물투여없이 관찰하고 2주부터는 위약(placebo)를 1일 2회투여하였다. 치료기간에는 amosulalol.HCl 10mg을 1일 2회 2주간 투여하여 하강목표에 도달한 경우에는 추가로 6주간 계속 투여한다. 하강목표에 도달하지 못한 경우에는 1일 40mg, 1일 60mg으로 점차 증량하여 하강목표에 도달한 경우 그 용량으로 계속 투여한다.

단 최고 용량은 1일 60mg으로 한다. 임상 혈액 검사는 관찰기와 치료기 1주 및 치료종료시의 3회에 걸쳐 실시하여 비교하였다. 강압효과의 판정은 관찰기의 최종 2시점의 좌위혈압 평균치와 치료기의 최종 2시점의 좌위혈압의 평균치를 가지고 평가하였다. 즉 수축기 혈압이 20mmHg이상 또는 확장기 혈압이 10 mmHg이상, 또는 평균혈압이 13mmHg이상 감소할 경우 하강으로 판정하였다(Table 1). 하강 기준에 일치하지 않아도 치료기에 혈압이 149/89mmHg이하로 하강하였을 경우에는 하강으로 판정하였다. 치료기간동안의 부작용, 임상검사 성적, 합병증, 우발증등을 종합해서 임상적인 안전성을 5단계로 나누어 분석하였으며 강압효과와 안전도를 종합적으로 평가하여 유용도를 “유용, 약간 유용, 무용, 사용 금지,

Table 1. 혈압강하의 판정기준

	1	2	3	4
	하 강	하강 경향	불 변	상 승
수축기 혈압	-20 이상	-19~-10	± 9	10 이상
확장기 혈압	-10 이상	- 9~- 5	± 4	5 이상
평 균 혈압	-13 이상	-12~- 7	± 6	0 이상

Table 2. 유용도의 판정기준

강압효과	개괄안전도	유용도	강압효과	개괄안전도	유용성
강 하	1 전혀 문제가 없음	유용	상 승	1 전혀 문제가 없음	무용 또는 사용금지
	2 약간 문제가 있음	유용 또는 약간유용		2 약간 문제가 있음	사용금지
	3 문제 없음	약간유용 또는 무용		3 문제있음	사용금지
	4 중대한 문제가있음	무용 또는 사용금지		4 중대한 문제가있음	사용금지
	5 판정불능	판정불능		5 판정불능	사용금지
강하경향	1 전혀 문제가 없음	약간유용	판정불능	1 전혀 문제가 없음	판정불능
	2 약간 문제가 있음	유용 또는 약간유용		2 약간 문제가 있음	판정불능
	3 문제있음	무용		3 문제있음	무용
	4 중대한 문제가있음	무용 또는 사용금지		4 중대한 문제가있음	사용금지
	5 판정불능	판정불능		5 판정불능	판정불능
불 변	1 전혀 문제가 없음	무용	*혈압상승이 확실한 경우에는 투여를 중지한다.		
	2 약간 문제가 있음	무용			
	3 문제있음	무용 또는 사용금지			
	4 중대한 문제가있음	사용금지			
	5 판정불능	무용			

안 전 도	1. 전혀 문제가 없음 (전혀 부작용 없음) 2. 약간 문제가 있음 (경도의 부작용이 있으나 처치를 특별한 필요로 하지 않고 계속 치료 가능) 3. 문제있음 (치험약을 감량 또는 어떠한 대책, 치료가 필요) 4. 중대한 문제가 있음 (치료약의 투여중지가 필요, 또는 치료약을 중지하여야 했다). 5. 판정불능
-------	--

판정 불능” 등의 5단계로 나누어 판정하였다(Table 2).
 강압효과와 통계자료의 수치는 평균±표준편차로 표
 시하였으며 맥박과 혈압은 투여 전후의 차이를 분석
 하기 위하여 paired t-test를 이용하였다.

결 과

1. 강압효과

대상환자 41명중 부작용으로 투여 조기중단한 1예,
 투약을 임의로 변경하거나 중단한 경우 8예 및 pla-
 cebo투여후 확장기 혈압이 95mmHg이하로 감소된
 1예를 제외한 31예(남자 14예, 여자 17예, 평균 연령 :
 52.7±7.85, 38~66세)에서 투여 8주까지 추적관찰이
 가능하였다. Placebo 투여전후에 수축기 및 확장기
 혈압에는 유의한 차이가 없었다(159.7±32.0/104.8±
 20.5mmHg 대 167.5±12.0/107.8±6.6mmHg, $p>0.05$). 수축기 혈압은 투여전 167.5±12.0mmHg에서
 투여 2주후 157.9±12.4mmHg, 투여 4주후 150.9±
 16.1mmHg, 투여 6주후 147.3±15.4mmHg, 투여 8
 주후 142.8±14.3mmHg로 유의한 감소를 보였다(Fig
 2, $p<0.05$). 확장기 혈압은 투여전 107.8±6.6
 mmHg에서 투여 2주후 103.7±9.5mmHg, 투여 4주후
 98.7±10.0mmHg, 투여 6주후 96.1±11.0mmHg,
 투여 8주후 93.2±7.9mmHg로 감소하였다(Fig. 2).
 치료 효과 판정을 위한 관찰기 최종 2시점의 평균
 수축기 혈압과 치료기 최종 2시점의 수축기 혈압은
 161.1±31.6mmHg에서 145.1±13.5mmHg로 유의한
 감소를 보였다($p=0.006$). 확장기 혈압 역시 관찰기
 에서 치료기후 104.8±20.3mmHg에서 94.7±8.8
 mmHg로 유의한 감소를 보였다($p=0.004$). 31명중

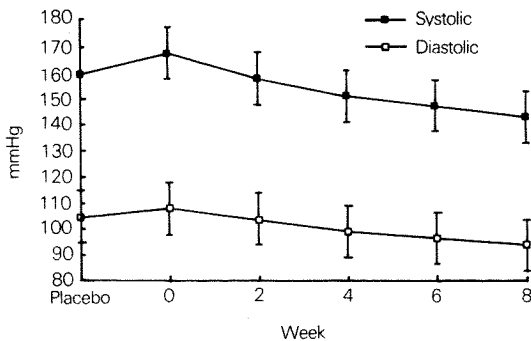


Fig. 2. Serial changes of systolic and diastolic blood pressures over the follow-up period.

22명(71%)에서 “하강”, 7명에서 “하강경향”을 보여
 대상 환자의 94%에서 혈압 하강을 관찰할 수 있었
 으며(Table 3) 유용도에 있어서도 31명중 18명에서
 “유용”, 11명에서 “약간 유용”의 소견을 보여 대상
 환자중 94%에서 유용함을 나타내었다(Table 4).

2. 심박수에 미치는 영향

맥박수는 투여전 72.7±8.3/min에서 투여 8주후 67.
 5±7.2/min로 유의한 감소를 보였으며($p<0.05$) 맥
 박수가 분당 60회이하의 서맥을 보인 경우는 2례로
 임상소견상 특이점은 없었다(Fig. 3).

3. 검사실 소견에 미치는 영향

투여전 및 투여 1주후 그리고 투여 8주후에 시행한
 혈액학적, 혈청 생화학적 및 전해질 검사상 transami-
 nase에의 변화는 없으면서 bilirubin치의 상승이 있
 었던 2명의 환자와 치료 초기에 SGOT/SGPT의 상승을
 보이다가 치료 종료시점에 정상으로 돌아온 일시적인
 transaminase 상승현상이 관찰된 1명이외에는 유의한
 차이는 관찰할 수 없었으며 투여후 뇨검사상에서 단
 백뇨 또는 혈뇨등을 보인 경우도 없었다($p>0.05$).

4. 부작용

Amlsulalol 투여기간 동안 부작용이 심하여 약물
 투여를 중단한 경우가 1례로 치료 4주째 현기증을
 호소하여 약물 투여를 중단하였으며 치료 전기간에

Table 3. 강압효과(n=31)

하 강	하강경향	불 변	상 승
22명(71%)	7명(23%)	2명(6%)	0(0%)

Table 4. 유용도(n=31)

유 용	약간유용	무 용	사용금지	사용불능
20(65%)	9(29%)	2(6%)	0(0%)	0(0%)

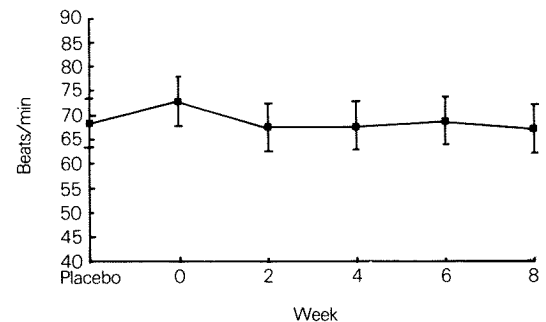


Fig. 3. Serial changes of heart rate over the follow-up period

Table 5. 부작용(n=41, 탈락환자 포함)

현기증	서맥	계
1(2.4%)	2(5%)	3(7.4%)

걸쳐, 치료 종료시의 심박수가 분당 60회 이하로 내려갔으나 특이소견이 없는 2명의 환자와 bilirubin치의 상승을 보인 2명의 환자 이외에는 우려할 만한 부작용은 없었다(Table 5).

고 안

고혈압 환자에서 가장 중요한 혈역학적 변화는 세동맥의 수축에 의한 말초 혈관저항의 증가이다⁶⁾. 따라서 혈압을 강하시키는 가장 이상적인 방법은 심장의 기능에 영향을 주지 않으면서 말초혈관의 저항을 감소시키는 것이다. Prazosin과 같은 알파차단제는 말초혈관저항을 감소시키는 혈관확장작용으로 혈압을 강하시키나 위치변동에 따른 혈압조절기능의 장애로 흔히 기립성 저혈압을 야기할 수 있으며 말초혈관저항의 감소로 인한 반사적인 빈맥을 일으킬 수 있다⁷⁾. Propranolol과 같은 베타차단제는 고혈압 환자에서 맥박수와 심박출량을 감소시키나 오히려 말초혈관저항을 증가시키며 이와 같은 말초혈관저항의 증가 오히려 혈압을 증가시키는 효과를 나타내기도 한다^{8,9)}. 이런 이유로 알파와 베타 차단효과를 동시에 가지는 약제가 이론적으로 이상적인 항고혈압제로서의 조건을 갖추게 된다. 최근까지 이와 같은 약제의 개발이 진행되어 왔으며 이들은 제 4세대 베타차단제로 분류되어 있다. Labetalol과 Amosulalol등이 여기에 해당하는 약제들로서 labetalol이 알파수용체에 비해 베타차단효과가 약 10배 강력한데 반하여 amosulalol은 알파 및 베타차단효과가 동등한 약제이다¹⁰⁻¹⁵⁾. Amosulalol은 sulfonamide를 함유하고 있는 phenylethylamine유도체로 선택적인 알파-1 차단 및 비선택적인 베타 차단 작용을 갖고 있으며 경구투여시 사람에서 약 5시간의 elimination half-life를 가지며 경구투여시 대부분이 간에서 대사되는 propranolol이나 labetalol과 달리 적은 first-pass효과를 보인다¹⁶⁻¹⁷⁾. Amosulalol의 알파-1 차단작용은 phentolamine보다 약 2배가량 강하며 베타 차단 효과는 propranolol의 약 1/4에 해당한다¹¹⁾. 동물실험에서의 amosulalol의 효과를 보면 자연발생 고혈압쥐(spontaneous hyper-

tensive rats)에서 12주간 경구투여후 약물에 의한 부작용 없이 유의한 강압효과를 나타냈으며 동시에 혈중 renin의 활성도를 감소시켰다^{10,12)}. 36명의 건강한 성인을 대상으로 amosulalol을 50~150mg 경구 투여한 연구 결과에서 맥박수의 증가없이 유의한 혈압 강하를 관찰할 수 있었으며 경미한 현기증 이외에 심한 부작용은 없었다^{16,17)}.

Ohta등¹⁸⁾은 11명의 고혈압 환자에서 amosulalol투여후 혈역학적 변화등을 관찰한 결과 amosulalol투여후 맥박수와 심박출량에는 의의 있는 차이가 없었으나 말초혈관저항이 의의있게 감소하였음을 관찰하였다. 이와 같은 결과는 amosulalol의 혈압강하 기전이 알파차단에 의한 말초 혈관 저항의 감소가 주요 역할을 하는 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서는 amosulalol 투여후 유의한 맥박수의 감소를 관찰할 수 있었으며 이는 amosulalol의 베타 차단 효과에 기인한 것으로 사료되나 대상 환자에서 분당 60회 이하의 맥박수를 보인 환자 2명 이외에는 이로 인한 심한 서맥을 보인 경우는 없었다. Amosulalol투여후 신기능, 혈중 지질 및 카테콜아민의 농도에 미치는 영향을 살펴보면 약물 투여 10주후 신기능, 혈중 지질(total cholesterol, triglyceride, VLDL, HDL-cholesterol) 및 혈중 카테콜아민치에는 유의한 변화를 관찰할 수 없었으나 혈중 renin치가 약간 감소한 경향을 보였다¹⁸⁾. Ito등¹⁹⁾은 24명의 고혈압 환자에서 amosulalol 투여후 내분비 기능에 미치는 영향을 관찰한 결과 amosulalol이 뇌하수체, 갑상선, 부신 피질 및 성선 호르몬의 분비에 유의한 영향을 주지 않음을 보고하였다. 많은 베타 차단제들은 약리적인 작용으로 인하여 심장에서 동성율을 지연시키며 방실전도를 지연시키는 효과등을 나타낼 수 있다. Yokoyama등²⁰⁾은 발작성 상심실성빈맥증, 방실 전도차단 및 동기능부전 증후군(sick sinus syndrome) 환자에서 amosulalol을 정맥 투여후 히스속 심전도를 이용하여 동성리듬, 심방내 및 방실간 전도를 측정한 결과 amosulalol은 심방내, 방실 결절 및 His-purkinje fiber에서의 전도에 유의한 영향을 주지 않았다.

고혈압의 치료가 궁극적으로 이로 인한 합병증을 감소시키는데 있으며 이런 목적으로 인하여 심장의 관상동맥경화의 위험요인인 혈중 지질의 변화가 중요한 관심사가 아닐 수 없다. 특히 오슬로연구²¹⁾이후 혈중 지질농도에 대한 항고혈압제, 그 중 thiazides

및 베타 차단제, 등의 영향에 많은 관심이 모아 지고 있다. 그 중 propranolol, oxprenolol, atenolol 등은 혈중 HDL-콜레스테롤을 감소시키고 중성지방을 증가시키는 것으로 알려져 있다^{21, 22, 24}). 알파차단제인 prazosin은 지질대사에 큰 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다^{21, 22, 25}). Ohta 등¹⁸)은 고혈압환자에서 amosulalol을 10주 투여후 혈중 콜레스테롤, 중성지방, VLDL, HDL 등에 의의있는 변화가 없었음을 보고하여 다른 베타 차단제와 달리 amosulalol이 지질 대사에 나쁜 영향이 없음을 관찰하였다. 본 연구에서도 짧은 기간이기는 하나 약물 투여 8주후 시행한 혈청 검사상 1명에서의 일시적인 transaminase 상승과 transaminase는 안정하면서 bilirubin의 상승을 보인 2명의 환자를 제외하고는 혈중 콜레스테롤이나 공복 혈당의 상승등은 관찰 할 수 없었다.

고혈압 환자에서 약물 치료중 다른 작용 기전을 가진 약물을 병용 투여할 경우가 종종있다. 이런 이유로 다른 계열의 약물과의 병용 투여시 약제의 강압 효과 역시 중요하다. Takabatake 등²⁶)은 18명의 고혈압 환자에서 amosulalol과 칼슘길항제인 nifedipine을 병용 투여하여 유의한 부작용없이 효과적인 강압 효과를 나타냄을 관찰하여 amosulalol이 다른 계열의 항고혈압제와의 병용 투여시의 유용성을 시사하였다. 고혈압 환자의 약물 치료에 있어 환자의 순응도를 결정하는 중요한 인자중의 하나인 부작용에 있어서는 본 연구의 경우 대상 환자 41명중 1명(2.4%)에서 현기증으로 인하여 약물 투여를 중단하였으며 그 외의 환자에서는 특이할 만한 부작용은 관찰할 수 없었다.

요 약

연구배경 :

고혈압 환자에서 가장 중요한 혈액학적 변화는 세동맥의 수축에 의한 말초 혈관저항의 증가이다. 따라서 혈압을 강하시키는 가장 이상적인 방법은 심장의 기능에 영향을 주지 않으면서 말초혈관의 저항을 감소시키는 것이다. 알파차단제는 말초혈관저항을 감소시키는 혈관확장작용으로 혈압을 강하시키나 위치변동에 따른 혈압조절기능의 장애로 흔히 기립성 저혈압을 야기할 수 있으며 말초혈관저항의 감소로 인한 반사적인 빈맥을 일으킬 수 있다. 베타차단제는 고혈압 환자에서 맥박수와 심박출량을 감소시키나 오

히려 말초혈관저항을 증가시키며 이로 인하여 오히려 혈압을 증가시키는 효과를 나타내기도 한다. Amosulalol은 알파 및 베타차단효과가 동등한 약제로서 본 연구의 목적은 본태성 고혈압 환자에서 Amosulalol 20~60mg을 8주간 단독으로 투여하면서 약제의 강압효과 및 안전성을 관찰하기 위함이다.

방 법 :

WHO 분류기준 stage I, II의 본태성 고혈압으로 진단을 받은 환자로써 24시간 혈압측정시 수축기와 확장기혈압 모두 160/95mmHg 이상을 충족시키면서 2주간의 관찰기간중 좌위혈압이 수축기 160mmHg 이상이거나 확장기 95mmHg 이상인 20세 이상 80세 이하인 환자중 본 임상 관찰에 동의한 환자를 대상으로 하였으며 임상 관찰은 관찰기간 3주와 치료기간 8주에 걸쳐 시행하였다. 치료 기간중 amosulalol을 20~60mg 투여하면서 혈압, 맥박 그외에 임상적 관찰을 시행하였다.

결 과 :

1) Placebo 투여전후에 수축기 및 확장기 혈압에는 유의한 차이가 없었다(159.7±32.0/104.8±20.5 mmHg 대 167.5±12.0/107.8±6.6mmHg, $p>0.05$).

2) 수축기 혈압은 투여전 167.5±12.0mmHg에서 투여 2주후 157.9±12.4mmHg, 투여 4주후 150.9±16.1mmHg, 투여 6주후 147.3±15.4mmHg, 투여 8주후 142.8±14.3mmHg로 유의한 감소를 보였다(Fig. 2, $p<0.05$). 이완기 혈압은 투여전 107.8±6.6 mmHg에서 투여 2주후 103.7±9.5mmHg, 투여 4주후 98.7±10.0mmHg, 투여 6주후 96.1±11.0mmHg, 투여 8주후 93.2±7.9mmHg로 감소하였다(Fig. 2).

3) 치료 효과 판정을 위한 관찰기 최종 2시점의 평균 수축기 혈압과 치료기 최종 2시점의 수축기 혈압은 161.1±31.6mmHg에서 145.1±13.5mmHg로 유의한 감소를 보였다($p=0.006$). 확장기 혈압 역시 관찰기에서 치료기후 104.8±20.3mmHg에서 94.7±8.8mmHg로 유의한 감소를 보였다($p=0.004$).

4) 31명중 22명(71%)에서 “하강”, 7명에서 “강하 경향”을 보여 대상 환자의 94%에서 혈압 하강을 관찰할 수 있었으며 유용도에 있어서도 31명중 18명에서 “유용”, 11명에서 “약간 유용”의 소견을 보여 대상 환자중 94%에서 유용함을 나타내었다.

5) 맥박수는 투여전 72.7±8.3/min에서 투여 8주후 67.5±7.2/min로 유의한 감소를 보였으나($p<0.05$)

맥박수가 분당 60회이하의 서맥을 보인 경우는 2명 뿐이었다(Fig. 3).

6) 투여전과 투여 1주 및 8주후에 시행한 혈액학적, 혈청 생화학적 및 전해질 검사상 bilirubin치의 상승을 보인 2명 이외에 유의있는 차이는 관찰할 수 없었으며 투여후 뇨검사상에서 단백뇨 또는 혈뇨등을 보인 경우도 없었다($p>0.05$).

7) Amosulalol 투여기간 동안 부작용이 심하여 약물투여를 중단한 경우가 1예로 치료 4주때 현기증을 호소하여 약물 투여를 중단하였으며 치료 전기간에 걸쳐 그외에 우려할 만한 부작용은 없었다.

결 론 :

Amosulalol은 경증 및 중등도의 고혈압 환자에서 우려할 만한 부작용없이 혈압을 강하시킬 수 있는 항고혈압제로 사료되며 장 기간 투여에 따른 부작용 및 다른 항고혈압제와 병용 투여시 강압 효과에 대한 연구등이 계속되어야 할 것으로 사료된다.

References

- 1) Veterans Administration Cooperative Study on Anti-hypertensive agents : *Effects of treatment on morbidity in hypertension. JAMA* 202 : 1028, 1967
- 2) Ames RP, Hill P : *Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. Am J Med* 61 : 748, 1976
- 3) Day JL, Simpson N, Metcalfe J, Page RL : *Metabolic consequences of atenolol and propranolol in treatment of essential hypertension. Br Med J* 1 : 77, 1979
- 4) Olivari MT, Bartorelli C, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi P, Guazzi MD : *Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonistic agent. Circulation* 59 : 1056, 1979
- 5) Ferguson RK, Brunner HR, Turini GA, Gavras H, McKinstry DN : *A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man. Lancet* 1 : 775, 1977
- 6) Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP : *Re-examination of the hemodynamics of hypertension. Am J Med Sci* 257 : 9, 1969
- 7) Gabriel R, et al : *Collapse after prazosin hydrochloride. Lancet* 1 : 1095, 1975
- 8) Gibson DG : *Pharmacodynamic properties of beta-adrenoceptor blocking drugs in man. In Cardiovascular Drugs, Vol 2 : beta-adrenoceptor blocking drugs. ADIS Press, Sydney, pp 1-39, 1977*
- 9) Tsukiyama K, et al : *Paradoxical blood pressure elevation caused by beta-blockers. J Clin Exp Led* 108 : 307-312, 1979
- 10) Takenaka T, Shino M, Honda K, Asano M, Miyazaki I, Maeno H : *Antihypertensive and adrenoceptor blocking properties of new sulfonamide-substituted phenylethylamines. Cli Exp Hypertens A4* : 125, 1982
- 11) Takenaka T, Asano M, Berdeaux A, Giudicelli JF : *Adrenoceptor blocking, hemodynamic and coronary effects of YM-09538, a new combined alpha- and beta-adrenoceptor blocking drug, in anesthetized dogs. Eur J Pharmacol* 85 : 35, 1982
- 12) Honda K, Takenaka T, Shiono K, Miyata-Osawa A, Nakagawa C : *Autonomic and antihypertensive activity of oral amosulalol(YM-09538), a combined alpha- and beta-adrenoceptor blocking agent in conscious rats. Jpn J Pharmacol* 38 : 31, 1985
- 13) McNay JL, Smith D, Leenen FHH : *LY137224 produces greater alpha 1 than beta-adrenoceptor blockade in hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther* 37 : 211, 1985
- 14) Richards DA, et al : *Assessment of alpha- and beta-adrenoceptor blocking actions of labetalol. Br J Clin Pharmacol* 3 : 849, 1976
- 15) Hashimoto, et al : *Hemodynamic effects of Arotinolol in anesthetized dogs and its affinities for adrenoceptors in vitro. Arch Int Pharmacodyn* 267 : 23, 1984
- 16) Nakashima M, Asano M, Ohguchi S, Hashimoto H, Seki T, Miyazaki M, Takenaka T : *Amosulalol, a combined alpha and beta adrenoceptor antagonist : kinetics after intravenous and oral doses. Clin Pharmacol Ther* 36 : 436, 1984
- 17) Nakashima M, Asano M, Ohguchi S, Hashimoto H, Seki T, Miyazaki M, Ichikawa H, Miyake Y : *Clinical pharmacology of amosulalol hydrochloride(YM-09538), a new combined alpha- and beta-adrenoceptor antagonist in healthy volunteers. Rinsho Iyaku* 1 : 1073, 1985
- 18) Ohta T, Higuma K, Asahina S, Nagasawa T, Hiroto S : *Effects of Amosulalol Hydrochloride(YM-09538), an alpha, beta-adrenoceptor blocking agent, on hemodynamics, renal function, lipid metabolism, renin-angiotensin-aldosterone system and plasma catecholamine level in patients with essential hypertension. Kiso Rinsho* 20 : 6028, 1986
- 19) Ito H, Orimo H, Yamaji T, Murakami T, Ishibashi M, Otake M, Santo H, Aiiso Y : *Effects of YM-09538*

- on the endocrine system. *Prog Med* 6 : 1195, 1986
- 20) Yokoyama S, Kaburaki T, Takayama S, Kida M, Tsuchiya N : *Effect of YM-09538, a combined alpha- and beta-blocking agent, on atrial and atrioventricular conduction of sinus rhythm. Kiso Rinsho* 19 : 6151, 1985
- 21) Leren P, et al : *Effects of propranolol and prazosin on blood lipids. The Oslo study. Lancet* 11 : 4, 1980.
- 22) Gemma, et al : *Plasma lipid and lipoprotein changes in hypertensive patients treated with propranolol and prazosin. J Cardiovasc Pharmacol* 3(supp. 3) : s207, 1981
- 23) Johnson BF : *The emerging problem of plasma lipid changes during antihypertensive therapy. J Cardiovasc Pharmacol* 4(suppl. 2) : 213, 1982
- 24) Leren P, et al : *The Oslo study : CHD risk factor, socioeconomic influence, and intervention. Am Heart J* 106 : 1200, 1983
- 25) Stanaszek WF, et al : *Prazosin update, A review of its pharmacological properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. Drugs* 25 : 339, 1983
- 26) Takabatake T, Ota H, Yamamoto Y, Ishida Y, Hara H, Shioki Y, Nakamura S, Kawabata M, Hashimoto N, Sato S, Sasaki T, Yamada H : *The efficacy of combination therapy with Amosulalol, an alpha beta blocker, and Nicardipine, a Ca-antagonist, in essential hypertension. Kiso Rinsho* 20 : 311, 1986