

경증 및 중등도 고혈압 환자에서 Cicletanine 단독 투여에 의한 강압 효과 및 내약성 평가

연세대학교 심장혈관센터 심장내과

연세대학교 상경대학 응용통계학과*

하중원 · 임상욱 · 김병수* · 정남식 · 심원흠 · 조승연 · 김성순

= Abstract =

A Clinical Study On the Anti-Hypertensive Effect of Cicletanine in Mild to Moderate Hypertensive Patients

Jong-Won Ha, M.D., Sang-Wook Lim, M.D., Byung Soo Kim, Ph.D.,*

Namsik Chung, M.D., Won-Heum Shim, M.D.,

Seung-Yun Cho, M.D., Sung-Soon Kim M.D.

Cardiology Division Yonsei Cardiovascular Center Yonsei University, Seoul, Korea

Department of Applied Statistics College of Business and Economics Yonsei University, Seoul, Korea*

Background : Cicletanine hydrochloride is a newly developed anti-hypertensive agent. The presence of a furopyridine group characterizes its uncommon chemical structure as an anti-hypertensive molecule. This clinical trial was performed to confirm the efficacy and safety of cicletanine for the treatment of hypertension as a monotherapy.

Methods : In order to investigate the efficacy and safety of oral cicletanine, a new class of antihypertensive drugs, the furopyridines, on essential hypertension, a single daily dose of 50mg to 100mg cicletanine was administered in 46 hypertensive patients with diastolic blood pressure in the range of 95mmHg—115mmHg. The patients were asked to cut off other anti-hypertensive agents for 10 weeks prior to this clinical trial. Blood pressure and heart rate were measured every 4 weeks. The complete blood count, blood chemistry done by SMA-12, serum electrolytes and urinalysis were performed at the 12th week of therapy.

Results :

1) Baseline blood pressures after 2 weeks of placebo at sitting and standing positions were $158.7 \pm 16.1/102.9 \pm 6.2$ and $148.7 \pm 14.5/102.7 \pm 6.7$ mmHg, respectively. The overall slope which represents the tendency of blood pressure decline over the treatment period with cicletanine for all the patients in each position are as follows : -0.726 (SE : 0.150) for sitting systolic blood pressure(BP), -0.390 (SE : 0.080) for sitting diastolic BP, -0.214 (SE : 0.183) for standing systolic BP and -0.341 (SE : 0.139) for standing diastolic BP.

2) The slope of sitting systolic BP line in cicletanine 100mg treated group was significantly stiffer than that of cicletanine 50mg treated group(-0.445 vs -1.021 , $p=0.0336$).

- 3) There were no significant interval changes in heart rate over the treatment period.
- 4) There were no significant interval changes in blood chemistry, electrolytes, hematologic findings and urinalysis over the treatment period.
- 5) Several side effects were observed in six patients(epigastric discomfort in 4, easy fatigue and insomnia in one patient, respectively).

Conclusion : Treatment with cicletanine was well-tolerated and the incidence of side effects was relatively low. Because of its unique anti-hypertensive mechanism and moderate antihypertensive effects, cicletanine may be well suited in the treatment of hypertension combined with other classes of antihypertensive agents.

KEY WORDS : Hypertension · Cicletanine.

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. 이와같이 지난 30년간에 걸쳐 개발을 진행해온 대부분의 항고혈압제는 혈압의 생리조절기전의 억제제를 통하는데 목적이 있었다. 예를 들면 교감신경활동의 억제, renin-angiotensin system의 억제, 칼슘수송의 차단등이다. Cicletanine은 furopyridine계열에 속하며 다른 항고혈압제와는 구조적으로 전혀 다르며 이와 같은 개발은 고혈압 병리를 일으키는 문제에 대한 적응성과 혈관의 성질에 그 기원을 두었다(Fig. 1). Cicletanine의 약물학적 효과는 prostacycline의 합성을 증가시키는데 본래 이 물질은 본태성 고혈압에서는 소량 생산된다⁶⁻¹⁰⁾. Cicletanine은 가장 최근에 개발된 furopyridine계 항고혈압제로 부작용이 적으며 강압효과가 탁월하

다고 보고된 바 있으나 국내에서는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 cicletanine 단독 투여의 강압효과에 대한 연구는 보고된 바 없다.

저자들은 본태성 고혈압 환자에서 소량의 cicletanine 단독투여의 강압효과를 알아보기 위하여 18세에서 65세 사이의 확장기 혈압이 95~115 mmHg인 본태성 고혈압환자를 대상으로 cicletanine 50mg과 100mg을 90일간 단독으로 투여하면서 투여기간동안 4주간격으로 혈압 및 맥박을 측정하였다. 투여를 시작한 후 30일과 90일에 각각 혈액 및 뇨검사를 시행하여 항고혈압제로서의 강압 효과, 임상적 안전성 및 한국 성인 고혈압 환자에서의 적절한 cicletanine의 용량을 결정하기 위한 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

연세대학교 의과대학부속 세브란스병원 심장혈관센터 심장내과 외래에 내원하여 본태성 고혈압으로 진단받은 환자로서 확장기 혈압이 95~115 mmHg이며 본 임상관찰에 동의한 환자를 대상으로 하였다. 대상자가운데 정신적 질환이 있는 환자, 임신 또는 수유중인 환자, 피임약을 복용하고 있지 않는 가임여성, 간기능이상 환자, 크레아티닌제거율이 분당 40ml이하인 신기능 장애가 동반된 환자, 협심증을 비롯한 심질환 환자, 심한 위장장애 및 전해질 이상이 있는 환자등 임상대상으로 부적합하다고 판단되는 환자를 제외한 46명을 대상으로

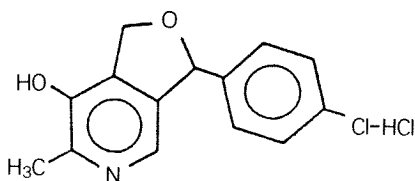


Fig. 1. Structural formula of cicletanine.

하였으며 평균 연령은 51.5세, 남녀비는 1.2 : 1 이었으며 신장 및 체중의 평균과 표준 편차는 각각 162.5±8.4cm, 67.3±10.4kg이었다.

2. 방 법

혈압은 내원하여 10분간 휴식을 취한 후 앉은 자세와 기립자세에서 각각 1분 간격으로 3회 측정된 혈압중 낮은 2개 혈압의 평균으로 하였다. 맥박은 앉은 자세, 누운 자세 및 기립시 각각 측정된 맥박중 낮은 2개 맥박의 평균으로 하였다. 기왕에 사용하였던 약제의 영향을 배제하기 위하여 투여하기 2주전부터 항고혈압제 투여를 중단하고 placebo를 매일 1정씩 투여하고 2주후 혈압을 측정후 확장기 혈압이 95mmHg이상인 경우 랜덤하게 나누어 cicletanine 50mg(23명)이나 100mg(23명)을 투여하기 시작하였다. Cicletanine은 아침식사 45분전에 1회 경구투여하였으며 같은 용량으로 30일간 투여후 체중, 혈압 및 맥박을 측정하였으며 90일 동안 추적 관찰하였다.

Placebo를 투여하기전 충분히 병력을 문진하였으며 체중을 포함한 이학적 검사와 심전도를 실시하였으며 cicletanine의 투여를 시작하기 전에 혈액학적, 혈청생화학적 검사 및 뇨검사를 시행하였다. 투여기간동안 내원시마다 부작용의 유무를 문진으로 확인하였고 cicletanine투여를 시작한 후 30일과 90일에 각각 혈액학적 및 혈청 생화학적 검사와 뇨검사를 시행하였다.

3. 통계 분석

결과의 분석은 투여중 부작용으로 약물투여 중단한 6예를 제외한 40명을 대상으로 하였다. 혈압강하의 정도를 투여 전후에 비교하기 위하여 짝을 이룬 t 검정(paired t-test)을 이용하였으며 cicletanine 50mg투여군과 100mg투여군간에 반응 빈도의 차이를 분석하기위해 카이 제곱 검정(chi-square

test)을 시행하였다. 또한 혈압강하의 효과를 파악하기 위해 혈압을 반응변수로하고 시간을 설명변수로 하는 단순회귀분석모형¹¹⁾을 구성하고, 기울기의 유의성 검정을 통하여 혈압강하의 효과를 검정하고자 하였다. 연세대학교의 Vax6420에 설치되어 있는 SAS¹²⁾의 PROG REG을 사용하여 40명 각각의 자료로부터 단순 회귀 분석 모형의 기울기와 기울기의 표준오차를 추정하였다. 각각의 기울기는 정규분포를 이룬다고 가정하였다. 연세대학교 응용통계학과에 설치된 MINITAB¹³⁾을 이용하여 40개 기울기의 평균기울기와 평균의 표준오차를 계산하였다. 또한 40개의 기울기를 2개군으로 나누어 MINITAB을 이용한 같은 방법으로 50mg투여군 21개 기울기와 100mg투여군 19개 기울기의 평균기울기와 평균의 표준오차를 계산하였다. 기울기의 유의성 검정에서 p값은 단측검정하에서 계산하였다.

결 과

1. 강압효과

대상환자 가운데 40예에서 90일까지 관찰되었으며 6예에서는 부작용으로 투약을 중지하였다. 투여 4주후 앉은 자세에서의 수축기 및 확장기 혈압이 투여전에 비해 158.7±16.1mmHg에서 152.0±18.3 mmHg 및 102.9±6.2mmHg에서 99.6±8.8mmHg로 유의적인 감소를 보였다. 이와 같은 강압효과는 투여후 8주 및 12주까지 유지되었다. 기립시의 수축기 혈압은 투여전과 투여후 4주, 8주 및 12주후에서의 혈압과는 유의한 변화를 관찰할 수 없었으나 확장기 혈압은 투여전 102.7±6.7mmHg에서 투여 8주후 99.7±8.8mmHg로 유의적인 감소가 있었으며 이와 같은 강압효과는 투여 12주후까지 유지되었다(Table 1). Cicletanine 50mg 투여군에서 투여 4주후 앉은 자세에서의 수축기 및 확장기 혈압이

Table 1. The changes of blood pressures over the treatment period with cicletanine in all patients

	Baseline	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Sitting				
Systolic	158.7±16.1	152.0±18.3	150.0±16.5	148.4±16.6
Diastolic	102.9±6.2	99.6±8.8	98.8±9.4	97.4±9.2
Standing				
Systolic	148.7±14.5	147.6±17.1	146.9±18.0	144.8±17.1
Diastolic	102.7±6.7	102.0±15.1	99.7±8.8	98.3±10.3

153.1±13.9mmHg에서 146.7±15.7mmHg, 101.6±6.4mmHg에서 97.8±7.8mmHg로 유의하게 감소하였으며 이와 같은 강압효과는 투여 12주후까지 유지되었다.

Cicletanine 50mg 투여군에서의 기립시 수축기 혈압은 투여전 143.1±13.2mmHg에서 투여 12주후 139.9±15.5mmHg로 유의한 변화를 관찰할 수 없었으나 기립시 확장기 혈압은 투여전 102.3±8.7mmHg에서 투여 8주후 98.6±9.3mmHg로 유의있는 감소를 보였으며 이와같은 강압효과는 투여 12주후까지 유지되었다(Table 2, p<0.05). Cicletanine 100mg 투여군에서 앉은 자세에서의 수축기 혈압은 투여전 163.3±16.6에서 투여 8주후에는 152.6±16.5mmHg로 유의있는 감소를 보였으며 이와 같은 강압효과는 투여 12주후까지 유지되었다. Cicletanine 100mg투여군의 앉은 자세의 확장기 혈압은 투여전 104.0±6.0mmHg에서 투여 8주후 100.4±9.6mmHg로 유의한 감소를 보였으며 투여 12주후까지 유지되었다. 기립시 수축기 및 확장기 혈압은 투여전에 비하여 투여후 감소된 소견을 보였으나 유의한 차이는 없었다(Table 3, p>0.05). Cicletanine 50mg 투여군과 100mg 투여군간에는 cicletanine

투여전 앉은 자세 및 기립시 수축기 혈압이 153.1±13.9, 163.3±16.6mmHg 및 143.1±13.2, 153.2±14.2mmHg로 cicletanine 100mg투여군이 유의하게 높은 경향을 보였다. 대상 환자 전체에서 cicletanine투여전과 투여 12주후의 혈압을 연결한 직선의 기울기를 구하여 40개의 기울기의 평균(overall slope)을 구한 값이 앉은 자세의 수축기 혈압이 -0.726(SE: 0.1502), 앉은 자세의 확장기 혈압이 -0.39(SE: 0.0802), 기립시 수축기 혈압이 -0.214(SE: 0.1834), 기립시 이완기 혈압이 -0.341(SE: 0.1388)로 투여전에 비해 투여후 유의있는 혈압의 강하가 관찰되었다(Table 4). Cicletanine 50mg 투여군과 100mg 투여군간에 기울기를 비교한 결과 앉은 자세 수축기 혈압의 기울기가 cicletanine 50mg 투여군에 비해 100mg 투여군에서 유의적으로 더 가파른 경향을 보였으며 그 외의 혈압에서는 유의한 차이가 없었다(Fig. 2, 3).

2. 심박수에 미치는 영향

Cicletanine 50mg투여군에서 투여전 맥박수는 67.1±8.1/min이었으며 투여 4주후 68.4±8.6/min으로, 투여후 8주 및 12주후에는 각각 68.5±10.1/min, 64.9±8.3/min로 전 투여기간동안 유의한 차이가 없

Table 2. Systolic and diastolic blood pressures at the beginning and end of 12 weeks treatment with cicletanine 50mg

	0 week	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Systolic blood pressure				
Sitting	153.1±13.9	146.7±15.7	147.5±16.5	144.2±14.8
Standing	143.1±13.2	142.7±17.4	145.2±16.6	139.9±15.5
Diastolic blood pressure				
Sitting	101.6± 6.4	97.8± 7.8	97.1± 9.1	94.2± 8.6
Standing	102.3± 8.7	102.1± 20.9	98.6± 9.3	94.7± 9.9
Heart rate(beat/min)	67.1± 8.1	68.4± 8.6	68.5± 10.1	64.9± 9.9

Table 3. Systolic and diastolic blood pressures at the beginning and end of 12 weeks treatment with cicletanine 100mg

	0 week	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Systolic blood pressure				
Sitting	163.3±16.6	146.7±15.7	152.6±16.5	152.4±17.6
Standing	153.2±14.2	151.5±16.1	147.6±19.5	149.4±17.7
Diastolic blood pressure				
Sitting	104.0± 6.0	101.0± 9.5	100.4± 9.6	100.4± 8.9
Standing	103.0± 4.7	102.0± 8.4	100.7± 9.7	101.7± 9.7
Heart rate(beat/min)	68.8± 11.1	66.6± 10.9	68.3± 10.6	68.6± 12.7

Table 4. The slope of blood pressure decline in overall patients, cicletanine 50mg treated group and 100mg treated group

	Overall slope (SE) (p-value)	50mg slope (SE) (p-value)	100mg slope (SE) (p-value)	Difference (SE) (p-value)
SITSBP	-0.726 (0.1521) ($<10^{-5}$)	-0.445 (0.1706) (0.0045)	-1.021 (0.2553) ($<10^{-5}$)	-0.576 (0.3071) (0.0303)
SITDBP	-0.392 (0.0798) ($<10^{-5}$)	-0.472 (0.1026) ($<10^{-5}$)	-0.307 (0.1232) (0.0063)	-0.165 (0.1604) (0.1518)
STASBP	-0.339 (0.1476) (0.0108)	-0.279 (0.2055) (0.0873)	-0.401 (0.2122) (0.0294)	-0.122 (0.2954) (0.3398)
STADBP	-0.280 (0.0861) (0.0006)	-0.449 (0.1226) (0.0001)	-0.103 (0.1206) (0.1965)	-0.346 (0.1720) (0.0221)
Sample size	40	21	19	

SE : standard error, SITDBP : sitting diastolic blood pressure, SITSBP : sitting systolic blood pressure, STADBP : standing diastolic blood pressure, STASBP : standing systolic blood pressure

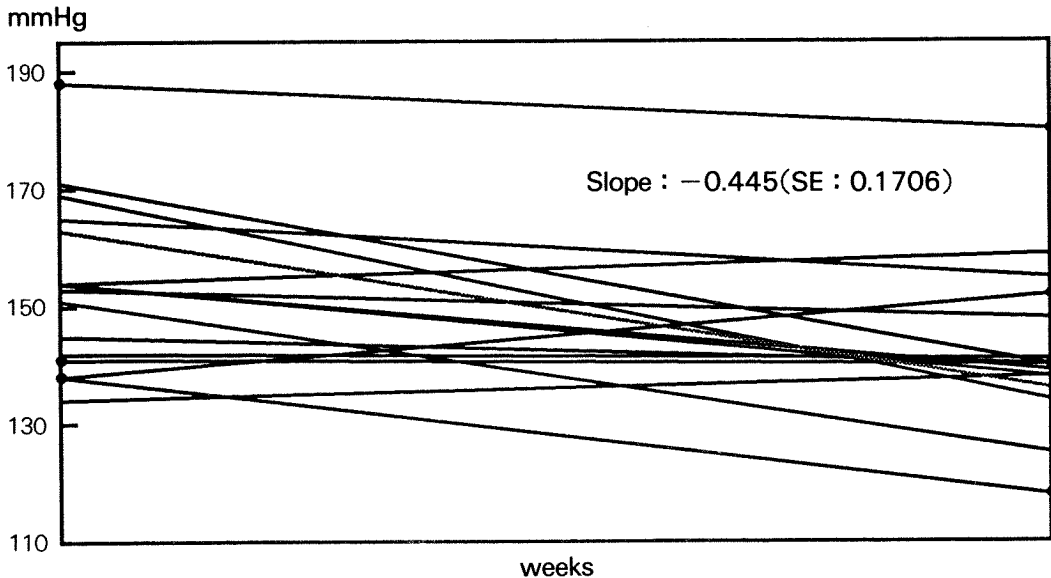


Fig. 2. A. The changes of sitting systolic blood pressures over the treatment period in cicletanine 50mg treated group.

었다(Table 2). Cicletanine 100mg투여군에서 투여 전 맥박수는 $68.8 \pm 11.1/\text{min}$ 이었으며 투여 4주 후 $66.6 \pm 10.9/\text{min}$ 으로 감소하였으나 유의적인 차이는 없었으며 투여 8주 및 12주후에는 각각 $68.3 \pm 10.6/\text{min}$, $68.6 \pm 12.7/\text{min}$ 로 전 투여기간동안 현저한

차이를 관찰할 수 없었다(Table 3, $p > 0.05$).

3. 검사실 소견에 미치는 영향

Cicletanine 투여후 혈액학적, 혈청 전해질 및 화학적 검사소견은 cicletanine 50mg 및 100mg투여

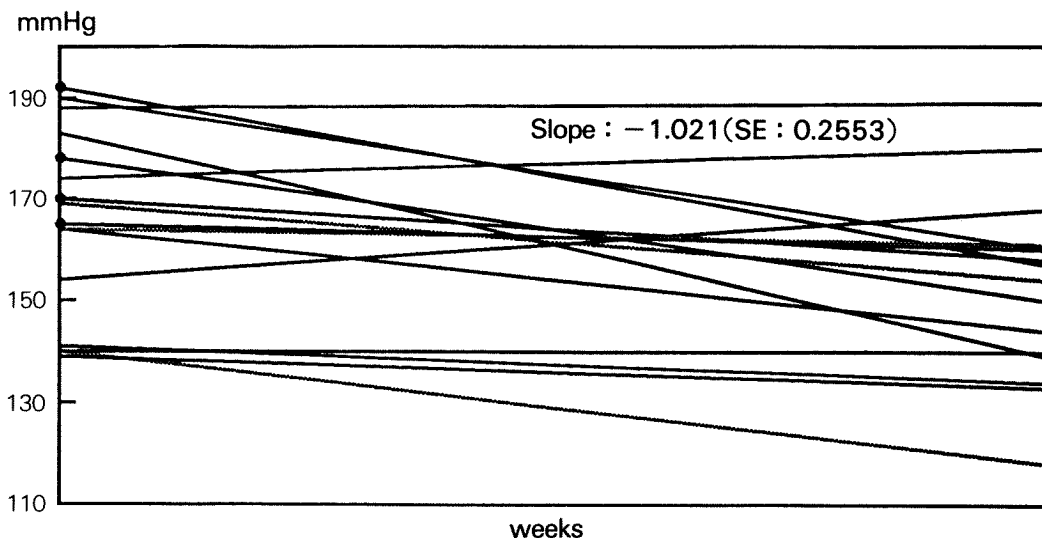


Fig. 2. B. The changes of sitting systolic blood pressures over the treatment period in cicletanine 100mg treated group.

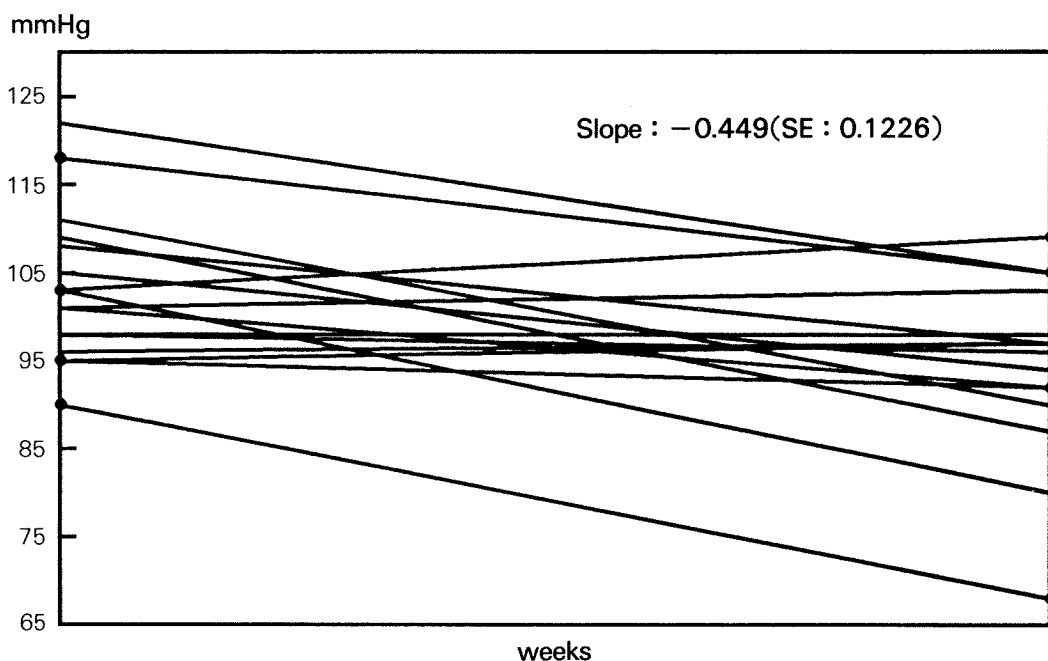


Fig. 3. A. The changes of standing diastolic blood pressures over the treatment period in cicletanine 50mg treated group.

군에서 전투여기간에 걸쳐 양군에서 유의있는 변화를 관찰할 수 없었다.

4. 부작용

Cicletanine 투여기간 동안 부작용으로 약물투여를

중단한 경우가 6예에서 있었으며 그 중 2예가 cicletanine 50mg을 복용하였던 환자였으며 4예가 cicletanine 100mg을 투여한 환자였다. 소화불량, 속쓰림 등의 소화기계 증상 호소가 4예였으며 그 외

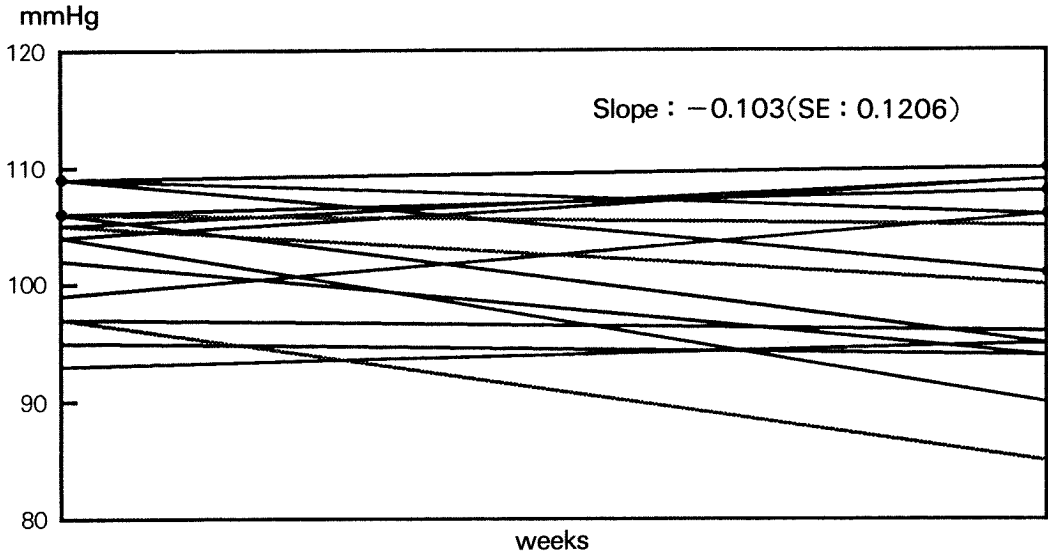


Fig. 3. B. The changes of standing diastolic blood pressures over the treatment period in cicletanine 100mg treated group.

전신쇠약감, 피곤감 및 불면증이 각각 1예씩 관찰되었다.

고 안

경도 및 중등도의 고혈압환자에서 혈압을 서서히 조심스럽게 낮추는 것이 중요하다는 사실은 잘 알려져 있다. 특히 항고혈압제제는 평생 복용하여야 함으로 최소의 유지용량으로 안정된 강압작용을 나타내면서 적은 부작용을 나타내는 것이 중요하다 하겠다¹⁴⁾. 지금까지의 고혈압 치료제는 고혈압을 일으키는 승압물질을 강제적으로 차단하거나 억제하여 혈압을 낮추는 이른바 비생리적 조절에 의한 고혈압치료제였으며 따라서 이로 인한 부작용이 문제되어왔다. 항고혈압제의 대표적인 것으로 thiazide계 이뇨제²⁾를 비롯하여 교감신경차단제³⁾ 등이 널리 사용되어 왔으며 약제마다 확실한 강압효과가 보고된 바 있으나 다양한 부작용 때문에 생활에 영향을 미침으로서 순응도가 떨어 지는 것이 큰 단점으로 지적되어 왔다. 예를 들면 교감신경활동의 억제, renin-angiotensin system의 억제 및 칼슘수송의 차단등이 그것이다. Cicletanine은 furopyridine 계열에 속하며 다른 항고혈압제와는 구조적으로 전혀 다르며 cicletanine의 약물학적 효과는 본태성

고혈압 환자에서는 소량으로 생성되는 prostacycline의 합성을 증가시킴으로 인하여 강압효과를 나타내므로 cicletanine에 의한 접근은 고혈압 환자의 병태생리학적 관점에서 볼 때 긍정적인 것으로 생각된다⁶⁻¹⁰⁾. Cicletanine은 혈관내의 prostacycline 합성을 증가시킴으로써 혈관평활근에 직접적인 작용을 나타내며 또한 히스타민과 같이 세포내 칼슘을 이동시킬 수 있는 여러가지 물질에 간접적으로 영향을 주어 세포내 칼슘을 감소시킨다^{15,16)}. Prostacycline은 혈관벽의 상피세포에서 생성되어 혈관 이완효과, catecholamine, calcium 및 angiotensin II등에 대한 혈관의 반응성을 감소시킨다⁹⁾. Cicletanine은 고혈압 환자에서 말초혈관의 직경이나 정맥의 긴장도의 변화없이 말초혈관 저항을 감소시키는 데 이와같은 효과는 동맥의 mechanical property를 향상시킴과 관련이 있는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾.

Chabrier등⁸⁾은 배양된 쥐의 평활근 세포에서 cicletanine이 arachidinic acid로 부터 prostacycline의 합성을 증강시킴을 관찰하였으며 Lonchamp등¹⁶⁾은 guinea-pig 대동맥의 혈관평활근을 배양한 세포에서 cicletanine이 H₁ 수용체를 억제함으로써 칼슘의 이동에 직접적으로 작용하여 혈관을 이완시키고 이로 인하여 혈압강하효과를 나타낼 수 있다고

하였다.

Hajjar등¹⁸⁾은 in vitro 실험에서 cicletanine이 PGI₂의 생성을 기저상태보다 2~3배 증가시킴을 관찰하였으며 cicletanine이 lysosomal cholesteryl ester hydrolase와 cytoplasmic cholesteryl ester hydrolase를 자극하여 cholesteryl ester합성을 억제한다는 사실을 관찰하여 cicletanine이 cholesteryl ester의 가수분해를 촉진하여 평활근에서의 cholesterol의 이동에도 기여함을 보고하였다. Fodor등¹⁵⁾은 60명의 경도 및 중등도의 고혈압 환자에서 cicletanine 2년투여후 추적 관찰한 결과 대부분의 환자에서 부작용없이 순응도가 높았으며 유의한 강압효과를 관찰하였다. Tarrade등¹⁷⁾은 20개의 cicletanine의 3상 연구 결과를 모아 1226명의 고혈압 환자에서의 cicletanine의 효능을 평가하였는데 투여후 3개월에서 70.9%의 환자가 수축기 혈압이 160mmHg이하, 이완기 혈압이 95mmHg이하로 유지되었으며 소수의 경미한 부작용이 관찰되었다고 하였다.

Cicletanine투여와 관련된 부작용으로는 Tarrade등¹⁷⁾이 cicletanine을 단독투여한 774명의 환자에서 설사, 소양감등이 2예에서 관찰되었다고 하였으며 Fodor등¹⁵⁾은 40명의 환자에서 cicletanine을 투여하여 6명의 환자에서 소양감과 발적이 관찰되었다고 하였다. 본 연구에서 주로 관찰된 부작용은 소화불량, 속 쓰림등의 소화기계 증상이 대부분이었으며 40예중 6예에서 부작용으로 투약을 중단하였다.

Cicletanine과 다른 항고혈압제와의 병용투여에 대한 연구도 많이 진행되고 있으며 특히 cicletanine의 강압작용기전이 다른 항고혈압제들과 다른 이유로 인하여 이에 대한 효과가 기대되고 있다. Acar등¹⁰⁾은 단일 항고혈압제 투여로 적절한 혈압 조절을 하지 못한 환자에서 cicletanine을 베타 차단제와 병용투여하여 적절한 강압효과를 얻었으며 그의 methyl dopa, clonidine 및 nifedipine과 병용투여하여 역시 좋은 강압 효과를 얻었음을 보고하였다. 고혈압 환자의 치료에 있어 고령의 환자나 다른 대사 질환을 동반하고 있는 경우 치료에 여러 문제를 경험할 수 있다. Forette등¹⁰⁾은 60명의 62세부터 86세사이의 고령의 환자에서 cicletanine이 임상적으로나 검사실 소견상 순응도가 높았음을 보고하였으며 또한 여러 연구에서 고지혈증, 고요

산증 및 당뇨와 같은 대사성 질환을 가진 환자에서도 이와 같은 질환이 없는 환자에서와 같이 유사한 항고혈압 효과가 있음이 보고되었다.

요 약

연구배경 :

이전의 항고혈압제들은 그 작용기전이 혈압의 생리조절기전을 억제함으로써 그 효과를 나타내는데 반해 최근에 새로 개발된 furopyridine계통의 cicletanine은 고혈압환자에서 소량 생산되는 prostacycline의 합성을 증가시킴으로써 그 효과를 나타낸다. 이런 관점에서 볼 때 고혈압의 치료에 있어 cicletanine에 의한 접근은 긍정적으로 생각된다.

방 법 :

Cicletanine의 항고혈압 효과를 알아보기 위해 이완기 혈압이 95mmHg~115mmHg인 총 46명(남자: 25명, 여자: 21명; 연령: 37~66세)을 랜덤하게 두 군으로 나누어 cicletanine을 일일 50mg 및 100mg을 각각 1회 복용하고 4주 간격으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결 과 :

1) 대상환자 46명중 40예가 투여 12주까지 관찰이 가능하였다.

2) Cicletanine투여전후의 혈압을 연결한 직선의 기울기를 구하여 40명의 평균을 구한 결과 앉은 자세의 수축기 혈압이 $-0.726(SE: 0.150)$, 앉은 자세의 이완기 혈압이 $-0.390(SE: 0.080)$, 기립시 수축기 혈압 $-0.214(SE: 0.183)$, 기립시 이완기 혈압 $-0.341(SE: 0.139)$ 로 cicletanine 투여전후의 혈압의 변화가 의의있게 관찰되었다.

3) Cicletanine 50mg투여군과 100mg투여군간의 투여전후 혈압기울기를 비교한 결과 앉은 자세 수축기 혈압에서 cicletanine 100mg투여군의 기울기가 50mg투여군에 비해 의의있게 가파른 경향을 보였다(-0.445 대 -1.021 , $p=0.0336$).

4) 투여전후에 맥박수, 혈청생화학검사, 혈액학 적검사, 뇨검사 및 혈청전해질검사상 의의있는 변화를 관찰할 수 없었다.

5) 약물투여기간동안 호소한 부작용으로는 소화불량, 속쓰림등 소화기계 증상이 4예, 전신 쇠약감, 피곤감 및 불면증이 각각 1예씩 있어 이들 6예에서

투여 중단하였다.

결 론 :

Cicletanine은 확장기 혈압이 95~115mmHg인 고혈압 환자에서 일일 50mg 및 100mg 투여한 결과 부작용 없이 서서히 혈압을 강하시킬 수 있는 항고혈압제제로 생각되며 또한 cicletanine의 독특한 항고혈압 작용기전으로 인하여 다른 계통의 항고혈압제와의 병용 투여도 좋은 효과가 기대될 것으로 생각한다. 이에 타 약제와의 병합투여 및 장 기간 투여에 따른 부작용에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive 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* 11 : 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) Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW : *Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme : new class of orally active antihypertensive agents. Science* 196 : 441, 1977
- 6) Bourgain RH, Deby C : *Enhancement of prostacycline generation by cicletanine(an in vivo investigation). Drugs Exptl Clin Res XIV* : 135, 1988
- 7) Bukoski RD, Wagman DW, De Wan P, Xue H : *Vascular actions of cicletanine. Arch Mal Coeur* 82 : 45, 1989
- 8) Chabrier PE, Guinot P, Tarrade T, Auguet M, Cabanie M, Clostre F, Etienne A, Esanu A, Braquet P : *Cicletanine. Cardiovascular Drug Reviews* 6 : 166, 1988
- 9) Fredj G : *Clinical pharmacokinetics of cicletanine hydrochloride. Drugs Exptl Clin Res XIV* : 181, 1988
- 10) Dossier d'autorisation de mise sur le marche (AMM) : *Cicletanine. Dossier no 328747.9*
- 11) Neter J, Wasserman W, Kutner MH : *Applied linear statistical models, 3rd edition, chapter 2, Irwin, Homewood, 1990*
- 12) SAS Institute : *SAS/STAT user's guide, version 6, 4th edition, Vol 2, SAS Institute, Cary, 1990*
- 13) MINITAB Inc : *MINITAB reference manual, PC version, release 8, Minitab Inc, State College, 1991*
- 14) Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt C, Jenkins D, Klerman GL, Williams GH : *The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N EJM* 314 : 1657, 1986
- 15) Fodor GP, Guinot Ph : *Review of three studies to determine the efficacy and tolerance of cicletanine in the short- and long-term treatment of essential hypertension. Drugs Exptl Clin Res XIV* : 195, 1988
- 16) Lonchamp MO, Goulin J, Chabrier PE, Braquet P : *Inhibition of histamine-induced Ca²⁺ efflux in cultured vascular smooth muscle cells by an antihypertensive drug, cicletanine. Drugs Exptl Clin Res XIV* : 155, 1988
- 17) Tarrade T, Guinot P : *Efficacy and tolerance of cicletanine, a new antihypertensive agent : overview of 1226 treated patients. Drugs Exptl Clin Res XIV* : 205, 1988
- 18) Hajjar DP, Pomerantz KB : *Cicletanine stimulates cholesteryl ester hydrolase activities and prostacycline production in arterial smooth muscle cells. Arch Mal Coeur* 82 : 79, 1989
- 19) Guinot P, Jewitt-Harris J, Tarrade T : *Determination of the optimal dose of the antihypertensive drug cicletanine hydrochloride in man. Drug Res* 39 : 86, 1989