

## Beta-1 Selective Blocker인 Bisoprolol (Concor®)에 대하여

한국임상약학 편집실

자료제공: 머크주식회사

### Introduction

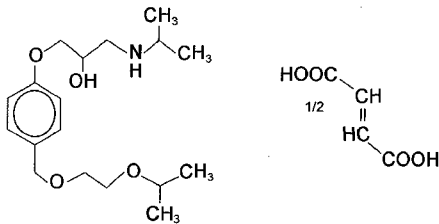
$\beta$ -차단제는 본태성 고혈압과 협심증 치료에 확립된 치료제로서 현재까지 재발성 경색증의 예방 효과는  $\beta$ -차단제의 경우만 유효성이 입증되었다.

$\beta_1$ -선택성이 큰  $\beta$ -차단제인 bisoprolol은 1일 1회 투여시에 고혈압과 협심증 환자에서 24시간 동안 약효가 지속되며 이 두 적응증에 대한 치료 성공률은 약 80%이다.

불과 수년전만 해도  $\beta$ -차단제는 심부전에 금기로 여겨졌으나, 최근 임상 결과 심부전환자의 사망률을 34% 감소시키고 입원율을 20% 감소시키는 것으로 나타나, 심부전에도 추천되는 치료제이다.

### Chemistry

Bisoprolol fumarate (2:1)은  $(\pm)$ -1-[[ $\alpha$ -(2-isopropoxyethoxy)-p-tolyl]oxy]-3-(isopropylamino)-2-propanol fumarate (2:1)의 INN ((International Nonproprietary Name: 국제일반명)이다. 이것은 광학적 혼합물이며, phenoxyaminopropanol의 유도체로서  $\beta$ -차단제로 알려진 치료 물질군에 속한다.



### Pharmacology

#### $\beta_1$ -선택성

기니 피그 (guinea pig)을 대상으로  $\beta$ -차단제의 바람직하지 않은 작용인 기관지 수축작용을  $\beta_1$ -교감신경 차단 작용과 비교하였다. 다른 심장선택성  $\beta$ -차단제와 비교해 볼 때, bisoprolol이 기관지 수축과 심박수 감소의 용량-반응 곡선 사이에서 가장 크게 분리되는 양상을 보였다. 기관지 저항성에 대한 측정 지표인 기관외 측압력(tracheal lateral pressure) 증가에 대한 심박수 감

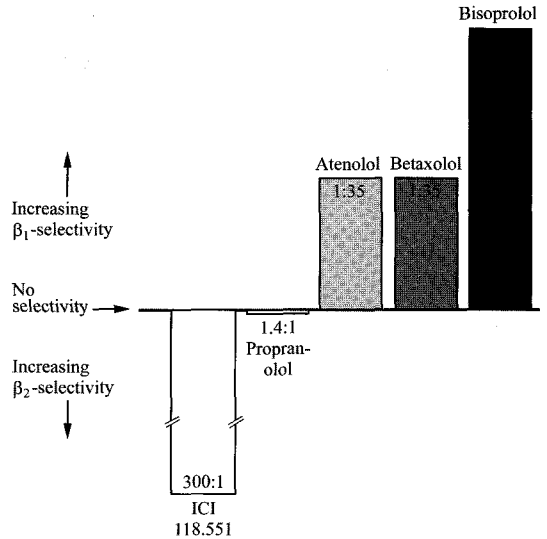


Fig. 1. Ratio of constants of inhibition ( $C_i$ ),  $C_{i\beta_1}$ -receptors:  $C_{i\beta_2}$ -receptors determined in ligand-binding studies, as a measure of the affinity of various  $\beta$ -blockers to  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -receptors, respectively (according to 73).

소 작용의 비율을 나타내는 분리 계수(splitting factor)는 bisoprolol은 100 이상, atenolol, metoprolol, betaxolol은 15-35, 비선택성  $\beta$ -차단제인 propranolol은 분리 계수가 1을 나타내었다(9).

인간 혈장 내 랫트의 망상적혈구( $\beta_2$ -수용체)와 랫트의 이하선( $\beta_1$ -수용체)의 막조직에 수행된 리간드-결합 연구에서 bisoprolol, atenolol, betaxolol 과  $\beta_2$ -차단제인 ICI 118.551 각각의 억제상수( $C_i$ , constant of inhibition)를 결정하였다.  $C_i/\beta_1$  대  $C_i/\beta_2$ 의 비율이 bisoprolol은 1:75, betaxolol은 1:35, atenolol은 1:35, propranolol은 1.4:1, ICI 118.551은 300:1 이었다(11) (Fig. 1). 그러므로, 이 실험 모델에서도 bisoprolol이  $\beta_1$ -수용체에 대한 친화성이 가장 큰  $\beta$ -차단제임이 입증되었다.

#### 내인성 교감신경활성 (Intrinsic Sympathomimetic Activity, ISA)

Bisoprolol은 내인성 교감신경활성(Intrinsic  $\beta$ -Sympathomimetic Activity, ISA)이 없다.

**Table 1. The frequently observed influence of lipophilia and hydrophilia on the pharmacokinetic properties of  $\beta$ -blockers (1).**

	Absorption rate	First pass effect	Bioavailability	Plasma elimination half-life	Degree of metabolism
Lipophilic $\beta$ -blockers	high	high	low	short	high (90-100%)
Hydrophilic $\beta$ -blockers	low	low	low	long	low (0-10%)
Bisoprolol	high	low	high	long	50%

Reserpine으로 전처리된 기니 피그 (guinea pig)의 좌 심방을 전기적으로 자극하여 수축력을 측정한 실험에서 ISA가 없는 것으로 나타났다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 ISA가 없는 것이 확인되었다(5).

#### 막안정화 작용 (Membrane Stabilising Activity)

Bisoprolol은  $\beta$ -수용체 차단작용을 나타내는 용량 범위에서 막안정화 작용을 나타내지 않는다. Bisoprolol은 랫트의 각막, 기니 피그의 피부 조직에 국소 마취 작용을 나타내었다. 그러나 이러한 작용을 나타내는 데 필요한 bisoprolol의 농도는  $\beta$ -수용체 차단을 유도하기 위해 필요한 농도보다 대여섯 배 이상 높은 농도였다(5).

#### 항고혈압 효과

Bisoprolol은 모든 고혈압 모델 실험에서 항고혈압 효과를 나타내었다.

신 고혈압성, 의식있는 개 실험에서 bisoprolol은 혈압을 감소시켰으며, 심박수는 단지 약간 감소시켰다. Bisoprolol과 비교할 때, propranolol은 상당히 고용량에서도 낮은 항고혈압 효과를 나타내었다(5). Bisoprolol도 신고혈압성 랫트 모델에서도 혈압을 감소시켰다. 자발적으로 발생한 고혈압성 랫트 모델에서, 고혈압의 발생은 bisoprolol 7.5 mg/kg의 지속적 치료로 완전히 감소될 수 있었다.

#### 심보호 효과

Bisoprolol은 허혈로 인한 손상으로 부터 심근을 보호해준다. 마취된 흉곽을 연 개에서 관동맥 폐색으로 심근경색을 유도하였다. 전형적인 심근 허혈에서 보이는 심외막 심전도(ECG)의 변화(ST 분절의 상승)는 bisoprolol의 투여로 감소되었다. Bisoprolol을 4  $\mu$ g/kg을 정맥주사하였을 때, 관동맥 폐색으로 유발된 ST 분절의 상승을 60% 정도 저하시켰다. Bisoprolol의 이러한 심보호 효과는 주사 후 40분 후에도 지속되었다(5).

#### 레닌-안지오텐신 계(Renin-Angiotensin System)

Bisoprolol은 레닌(renin)의 기저 분비 및 자극에 의한 분비를 억제한다. 의식있는 개를 대상으로 한 실험

에서 bisoprolol은 isoprenaline 자극에 의해 유발된 레닌 분비를 억제하였으며, 혈장 레닌의 기저 활성(basal activity)도 감소시켰다. 레닌의 분비는 약 65% 정도 억제되었으며, 빈맥은 약 35% 억제되었다(5).

#### Pharmacokinetics

Bisoprolol의 약동학적 성질은 1일 1회 요법을 가능하게 하며, 개체간, 개체내 혈장농도 프로파일에 있어서 변이성도 극도로 낮음을 알 수 있었다. Bisoprolol은 친수성과 친유성에 있어서는 중간적인 위치를 차지한다(12). 우수한 약동학적 특성을 보이는 것은 이러한 기초적인 물리화학적 성질에 기인한다. 따라서 bisoprolol은 지방친화성  $\beta$ -차단제의 장점(예, 높은 흡수속도)과 친수성  $\beta$ -차단제의 장점(예, 긴 혈장내 소실 반감기, 낮은 초회통과 효과 (first-pass effects))을 모두 지니고 있으며, 각각의 약동학적 단점은 지니고 있지 않다. Bisoprolol은 대사율이 50 %으로(3,7,8), 지방친화성  $\beta$ -차단제와 친수성  $\beta$ -차단제의 중간 위치를 차지한다(Table 1).

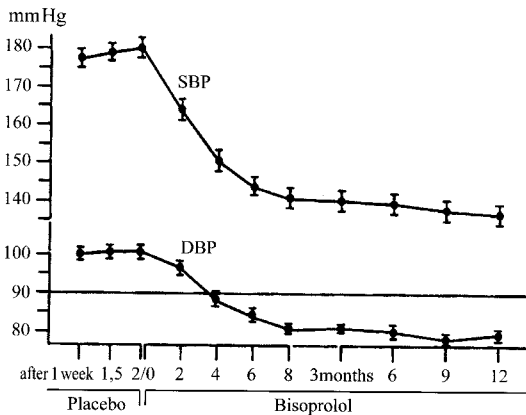
#### Clinical Experiences

##### 고혈압(Hypertension)

본태성 고혈압 환자에게 bisoprolol 단독 요법으로 투여하였을 때 80% 이상의 환자에서 치료 성공률을 보였다(이완기 혈압의 정상화: 약물 투여 24시간 후에도 혈압이 90 mmHg 이하로 감소되는 것)(2). 스트레스 환경하에서도 1일 1회 투여로 약효가 거의 24시간 내내 지속되었다.

휴식시 이완기 혈압이 95-120 mmHg 범위에 있는 환자가 공개, 장기 임상 시험에 포함되었다(6). 2주간의 위약 전처치 투여기 후에 bisoprolol 5 mg 1일 1회 투여로 시작하여 용량을 점차로 조절하였다. 환자 중 48명에서 치료기간 12개월 동안의 수축기 혈압 및 이완기 혈압의 변화 과정이 Fig. 23에 그래프로 표시되어 있다. 371 명의 환자 중 329명의 환자에서 (88.7%) 2.5-20 mg의 용량 범위로 혈압을 정상화시키는 것이 가능하였다.

Bisoprolol 용량을 치료용량 범위인 5-20 mg 만으로



**Fig. 2.** Course of the systolic and diastolic blood pressure (SBP, DGP) before treatment with bisoprolol in a 2-week placebo phase and during therapy in the titration phase (from week 2 to week 8 at the latest; increasing bisoprolol dose) as well as in long-term therapy (with individual optimal doses of bisoprolol).  $x \pm SEM$ ; N=48 (25).

한정시킬 경우 정상화율은 87.1% 이었다. 21명의 환자에서는(5.7%) bisoprolol 단독 투여가 성공적이지 않았으며, 9명의 환자에서는(2.4%) 바람직하지 않은 부작용 때문에 치료를 중단했다.

**노인성 고혈압에서의 효과**

Bisoprolol은 노인 환자에서도 혈압을 효과적으로 감소시킨다. 공개, 장기 임상시험(2)의 결과를 나이에 따라 분석하였을 때, bisoprolol은 모든 나이 그룹에서 동일한 효과를 보였다.

다기관 임상시험에서 60세 이상의 고혈압 환자에게 bisoprolol 단독 투여시 약 80% 환자에서 이완기 혈압이 정상화되었다( $\leq 90$  mmHg)(14). 60세 이상의 고혈압 환자 59명이 bisoprolol과 nifedipine 지속정의 이중맹검, 무작위할당 비교 임상시험에 등록되었다. 환자들을 4주동안 bisoprolol 10 mg 1일 1회, 또는 nifedipine 지속정 20 mg 1일 2회를 투여 받았다(1). 이완기 혈압의 정상화율에 있어서는 두 치료군 사이에 차이가 없었다. 그러나 부작용의 발현 빈도는 bisoprolol 투여군에서 통계적으로는 유의하게 낮았다(1).

**관상동맥 질환자에서 협심증 치료**

협심증 치료 목표는 협심증 발작의 횟수를 최소화하는 것이며, 환자의 운동내성을 증가시키는 것이다. Bisoprolol은 협심증 환자 97.8%에서 임상 증상을 현저히 개선시킨다.

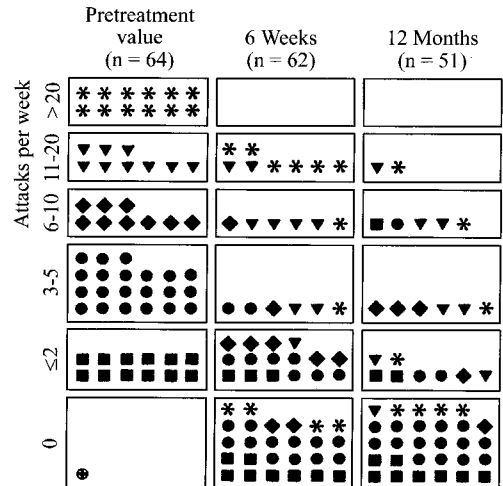
6주간(10) 및 24주간(16) 지속된 대조, 이중맹검 임상시험의 결과에 따르면 bisoprolol 5 mg과 같이 적은

용량도 대부분의 환자에서는 충분히 효과적이었으며, bisoprolol 10 mg은 운동내성과 협심증 발작 횟수에서 단지 약간 강한 효과를 나타냈다. 따라서 1회 투여 후 보이는 용량-반응 관계는 관상동맥 질환자를 대상(15)으로 한 만성 투여 연구에서 확인되었다.

다수의 공개, 장기 임상시험에서 139명의 관상동맥 질환자를 대상으로 안정형 협심증 치료에 관해 연구 하였다(2). 장기 약물 치료는 bisoprolol 1일 5 mg 투여를 초기 용량으로 하여 약물 조절 기간(titration phase)을 거쳐 용량을 결정하였다. 운동 내성과 임상 증상(협심증 발작의 빈도, nitrate 제제의 사용)이 완전히 개선되지 않을 경우 투여량을 필요에 따라 10 mg 또는 20 mg으로 증가시켰다. 약물 치료는 개별화된 최적 용량으로 1년까지 지속하였다(4).

8주간의 약물 용량 조절기 종료 시점에서 환자의 28.6%에서는 bisoprolol 5 mg을 투여 받았으며, 50.4%에서는 bisoprolol 10 mg을 투여받았다(2). 매우 작은 비율의 환자에서만 20 mg의 최고 용량이 필요하였다. 이 시점에서 환자의 97.8%가 bisoprolol 단독 요법이 성공적이었다. 다기관 임상시험에서 6주간의 bisoprolol 약물 치료 후 초기 상태와 비교하여 운동내성 (와트-분 곱)이 37% 증가하였으며, 허혈성 ST 분절 하강의 감소는 56%이었으며, 혈압-심박수 곱은 17.4% 감소하였다.

Fig. 3은 bisoprolol 투여전 및 12개월의 약물 투여



**Fig. 3.** Angina pectoris patients from a multicentre long-term study, classified according to the frequency of weekly angina pectoris attacks before treatment with bisoprolol, after a 6-week dose titration phase and at the end of 12 months of treatment with individual optimal doses of bisoprolol. Each symbol stands for one patient (57, 68).

기간 동안 1주간의 협심증 발생 빈도 별 환자 수를 나타내었다. 첫 6주 이후에서조차도 운동내성이 임상적으로 유의한 정도까지 향상되었다. 거의 절반의 환자에서 bisoprolol 투여 6주 후 협심증 발작이 발생하지 않았다(13,15).

### 만성 심부전(CHF)

유럽에서 시행된 다기관, 이중맹검, 무작위 위약-대조 시험에서 35%이하의 좌심실 박출량을 나타내고 이뇨제와 ACE억제제를 표준 요법으로 받고 있는 NYHA class III이나 IV에 해당되는 환자, 2647명을 시험에 참여시켰다. 환자들은 bisoprolol 군(1327명)과 대조군(1320명)에 무작위 배정되었고, 용량은 점차적으로 1일 1.25 mg부터 10 mg의 최고용량까지 증가시켰다. 1-3년 동안 추적 연구되었다.

이러한 CIBIS-II는 2차 기간 시험 후에 조기 종료되었는데, 이는 bisoprolol이 유의적인 생존율 증가 효과를 보여주었기 때문에 Scientific Committee가 독립적인 안전성 및 자문위원회의 권고에 따라 이미 정해진 규칙에 의해 시험을 조기 종료하도록 결정하였다. 모든 원인에 의한 사망률은 위약군에서 보다 bisoprolol 투여군(228[17.3% 대 156[11.8%])에서 유의적으로 낮았으며, hazard 비율은 0.66이었다(95% 신뢰구간 0.54-0.81,  $p < 0.0001$ ). 위약군의 환자에서보다 bisoprolol 투여군의 환자에서 돌연사가 유의적으로 적었으며(83[6.3%] 대 48[3.6%]) hazard 비율은 0.56이었다(0.39-0.80,  $p = 0.0011$ ). 투여 효과는 심부전의 정도나 원인에 무관하였다. 위험을 0.66에서 알 수 있듯이 사망까지의 시간 분석에 따르면 모든 원인성 사망률이 bisoprolol에 유의하게 34%까지 현저하게 감소되었고, 빈도분석에서는 상대적 위험도 0.68에서 알 수 있듯이 32% 감소하였다.

베타-차단제 투여는 안정한 심부전 환자의 생존에 유효하다. 그러나, 이 결과는 심각성 IV군의 증상을 가진 환자와 최근 불안정한 상태를 가진 환자에 대해 적용되어서는 안되며, 이는 이러한 환자에서 안전성과 유효성이 확립되지 않았기 때문이다.

### Dosage and Administration

아침 공복시 또는 아침식사 때 씹지않고 음료와 함께 경구 투여한다.

고혈압과 협심증의 경우, 성인 1회 5-10 mg 1일 1회 경구투여 하는데 경증인 경우에는 5 mg으로 충분하며 중증인 경우에는 10 mg을 투여한다. 특별한 경우에 1일 최대 20 mg까지 투여할 수 있다. 중증의 신, 간장애 환자의 경우에는 1일 10 mg을 초과하지 않도록 한다. 연령이나 증상에 따라 적절히 증감한다.

심부전의 경우, 적정 용량의 ACE 저해제(또는 ACE 저해제에 불내성이 있는 경우 다른 혈관확장제) 및 이뇨제, 또는 필요에 따라 강심배당체로 적절한 치료를 받고 있는 심부전 환자 중, 지난 6주 이내에 급성 심부전 증상이 없었으며, 지난 2주동안 기본 치료법에 특별한 변화가 없었던 안정형 만성 심부전 환자에게 이 약을 투여한다. 투여시, 다음과 같은 titration 과정을 통해 내약성에 따라 점차적으로 용량을 증가시킨다. 복용 첫 1주일 1일 1회 1.25 mg, 다음 1주일 1일 1회 2.5 mg, 다음 1주일 1일 1회 3.75 mg, 다음 4주일 1일 1회 5 mg 투여, 다음 4주일 1일 1회 7.5 mg, 유지요법으로 1일 1회 10 mg 투여한다. 심부전의 최대추천용량은 1일 1회 10 mg이다. 필요시 현 유지용량을 단계적으로 감량할 수 있으며, 필요시 치료를 중단했다가 다시 시작할 수 있다. 노인에 대한 용량조절은 필요하지 않으며, 소아에게 사용한 경험이 없으므로 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다.

### Adverse Reactions

Bisoprolol 약물 치료는 예외적으로 내약성이 좋은 것으로 입증되었다. Bisoprolol은 단지 소수의 증례에서만 가역적인 바람직하지 않는 부작용을 유발하였다. 약물 치료 중단은 아주 드물게 발생하였다.

바람직하지 않는 부작용은 주로 약력학적 효과강하게 나타났기 때문에 발생할 수 있다. 공개, 용량 조절 임상시험에서 고혈압, 협심증 환자들을 대상으로 14일간의 위약 전처치 투여 후 개별화된 최적의 용량의 bisoprolol을 투여하였다. 장기 연구의 612명 환자 그룹에서 위약 투여 전처치 기간에서 136명의 환자 (22.2%)에서 이상반응이 기록되었으며, bisoprolol 약물 투여 기간에는 167명의 환자 (27.2%)에서 기록되었다(8).

세가지 가장 흔한 바람직하지 않는 부작용(현기증, 두통, 피로감)의 증례 보고 수는 위약 투여시기와 bisoprolol 약물 투여시기에서 유사하였다. 약물 치료를 계속 진행함에 따라 부작용 보고 빈도는 감소되었다.

총 1,356명의 환자와 지원자 중 24명의 환자 (1.77%) 만이 바람직하지 않는 부작용으로 인하여 bisoprolol 투여를 중단하였다. 중도탈락 비율은 투여 용량과 무관하였다

### References

1. Amabile, G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly. Comparative double-blind trial. *Europ Heart J* 1987; 8(Suppl. M): 65
2. Bethge H, et al.: 24-Stunden-Wirkung von Bisoprolol

- auf Ruhe- und Belastungsblutdruck. Fortschr Med 1989; 107: 153
3. Brodde, O-E, et al.: Differentiation of  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -Adrenoceptor mediated effects in humans. Am J Physiol 254: 1988; H199
  4. Englert RG, Doring G. Leistungssteigerung bei Angina-Pectoris-Patienten während Langzeittherapie mit Bisoprolol. Munch Med Wschr 1987; 129: 117
  5. Fogari R, et al. Effects of different beta-blockers on lipid metabolism in chronic therapy of hypertension. Int J Clin Pharm Ther Tox 1988; 26: 597
  6. Hoffler D, et al. Zur Monotherapie der Hypertonie mit einem lang wirksamen Betablocker, Therapie-woche 38: 1988; 389
  7. Hoffler D, et al. Age dependence of therapy result and risk in the treatment of arterial hypertension? J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(Suppl. 5): S184
  8. Honore P. Bisoprolol versus hydrochlorothiazide plus amiloride in essential hypertension, a randomized double-blind study. Europ Heart J.8(Suppl. M): 1987; 95
  9. Lichtlen P, et al.: Evaluation of the effects of oral bisoprolol (EMD33512) on exercise tolerance in patients suffering from stable angina pectoris due to coronary heart disease. E. Merck, Darmstadt, 1983; 29(04): ZPD-No. 33512/176
  10. Maltz MB, et al.: A comparison of once daily bisoprolol, 5 and 10 mg, and atenolol 100 mg in the treatment of angina pectoris. Europ Heart J 1987; 8(Suppl. M): 37
  10. Mengden T, et al. Publication in preparation
  11. Muinck E DE, et al.: Bisoprolol pilot studies in myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(Suppl. 5): S196
  12. Prager G, et al. Therapeutischer Dosisbereich von Bisoprolol während Langzeitstudie bei Angina-pectoris-Patienten. Herz/Kreislauf 1988; 20: 505
  13. Prager G, et al. Langzeitbehandlung der essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol: Eine multizentrische Monotherapiesrudie unter Berücksichtigung des Belastungshochdrucks. E Merck, Darmstadt; Interim report 12. 02. 1985. ZPD-No. 33512/284,-Final report ZPD-No. 33512 313
  14. Wagner G. Summary of short- and long-term studies with bisoprolol in coronary heart disease. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8(Suppl.11): S160
  15. Wagner G. The treatment of patients with angina pectoris with bisoprolol, a new highly selective  $\beta_1$ -adrenoceptor-antagonist. In: Birkenhager, WH, et al. (Hg.):  $\beta$ -blockade agonist hypertension. Focus on bisoprolol. Proc.of a Symp., Scheveningen-Excerpta Med, Amsterdam 1988; S 57