

## 뇌졸중 환자에서의 Brovincamine의 임상효과

김준석<sup>#</sup> · 서홍석 · 오동주 · 임도선

고려대학교 의과대학 구로병원 내과

(Received January 11, 1993)

### Clinical Evaluation of Bromovincamine for Cerebral Stroke

Jun-Suk Kim<sup>#</sup>, Hong-Seog Seo, Dong-Joo Oh and Do-Sun Lim

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Guro Hospital, Seoul 152-050, Korea

**Abstract**—Brovincamine is a selective cerebral vasodilator that was apparently produced via a slow calcium blockade. Brovincamine has been shown to increase ATP production and glucose and oxygen consumption in brain, improving energy metabolism. Also brovincamine inhibited platelet aggregation induced by ADP and collagen in vivo and in vitro via an increase of cAMP concentration, promoting therapeutic effects on cerebral circulatory disorders. So we investigated and represented the clinical effects and safety of brovincamine in patients with cerebral stroke. Thirty patients of cerebral stroke that was older than 2 months, who were 22 cases of cerebral infarction, 6 of cerebral embolism that originated from cerebral infarction, 6 of cerebral embolism that originated from cardiac diseases, and 2 of cerebral embolism that originated from cardiac diseases, and 2 of cerebral hemorrhage, were administered of 20 mg of oral brovincamine three times daily for 8 weeks. Improvement rates of each symptom after 8 week administration were 30.8% for subjective symptoms, 76% for psychiatric symptoms and 65.6% for neurologic symptoms. In final global improvement rates, much improvement was 10%, improvement was 23.3% slight improvement is 36.7%, and no change was 30%. So global improvement rate including slight improvement was 70%. As for side effects, there were 3 cases of mild gastrointestinal symptoms, but there were no other subjective side effects and significant fluctuation in laboratory examination. Conclusively throughout the present study, brovincamine is judged to be well tolerated and effective in patients with cerebral stroke.

**Keywords** □ Brovincamine.

현대의학의 발달로 인구의 고령화가 됨으로써 노인병의 하나로 여겨지는 뇌혈관 계통의 질환이 늘고 있으며, 특히 뇌출혈은 감소하는 경향이 있으나 뇌혈관 혈전으로 인한 뇌경색은 매우 증가하여 이로 인한 장기간의 신체적, 정신적 장애환자들을 흔히 볼 수 있고 이들 환자들의 치료 및 재활은 예방 못지 게 중요하리라 사료된다. 따라서 급성기를 지나, 발병후 1개월 이상 경과한 뇌혈관장애 환자에는 약물요법으로서 뇌 순환과 대사의 개선을 촉진할 목적으로 뇌

혈관 확장제나 뇌대사 부활약이 광범위하게 사용되고 있다.

Brovincamine은 Vinca minor L. Apocynaceae로부터 추출한 vinca alkaloid인 vincamine의 11번 탄소위치를 브롬화한 약물로써,<sup>1)</sup> 약리학적으로 혈관확장에 의한 뇌순환 개선작용,<sup>2,3)</sup> 뇌내 monoamine과 당대사의 개선작용<sup>4)</sup> 및 ADP와 collagen에 의한 혈소판 응집력의 억제작용<sup>5,6)</sup> 등을 이용해 임상응용되고 있을 뿐만 아니라, 지금까지 행해진 임상시험결과 드물게 구토가 보고된 예를 제외하고는 본체에 기인한다고 생각되는 부작용 및 임상검사소견에서의 이

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

상은 인정되지 않고 있어 뇌혈관장애의 치료약으로서 기대되고 있다.

본 연구는 뇌졸중 환자를 대상으로 brovincamine의 임상효과를 검토하여 그 결과를 보고하는 바이다.

**실험방법**

**연구대상**—1991년 11월부터 1992년 7월까지 9개월간 고려대학교 의과대학 구로병원에 내원한 뇌졸중환자들 중 급성기를 지난, 최소한 발병후 2개월 이상 경과하였으며 임상 신경학적 검사와 뇌컴퓨터 단층촬영 등의 보조적 진단법에 뇌혈관 장애로 진단된 30예(남 14명, 여 16명)를 대상으로 하였으며, 평균 나이는 61.8±10.6세였고, 뇌혈관장애의 종류는 동맥경화 등에 의한 뇌경색 22명, 승모판 협착증과 급성심근경색증 등 노병이 8명, 협심증이 4명있었으며, 심전도 검사상 좌심비대가 23예에서, 심방세동이 14예에서 관찰되었으며 기타 임상적 특성은 Table I에 요약하였다.

**약제투여 및 평가방법**—본 임상 실험에서는 아주약품 공업주식회사에서 임상시험용으로 공급된 브로카민정(Brovincamine fumarate 25.36 mg/T, Brovincamine 으로서 20 mg/T)을 사용하였으며 시험 제제는 brovincamine 20 mg을 함유하는 백색정제를 사용하였고 1회 1정, 1일 3회 매 식후 30분에 복용하였다. 투여 기간은 8주를 원칙으로하였다. 관찰항목은 자각증상, 정신증상 및 신경증상의 임상증상에 대해 투여전과 투여중 2주마다 각 증상의 중증도를 종합하여 중증(+++), 중등증(++), 경증(+), 무증상의 4단계로 평가하였다.

자각증상의 개별증상은 현훈(어지러움, 현기증, 기립성 현훈), 두통, 두중감, 이명, 어깨결림, 허의 꼬부라짐, 초조감, 안면홍조 등을 관찰하였다. 또한 자각증상의 중증도는 중증(참을 수 없는 경우), 중등중(그럭저럭 참을 수 있는 경우), 경중(증상이 조금 있긴 하지만 대수롭지 않은 경우), 무증상의 4단계로 평가하였다.

정신증상의 개별증상은 수면장애, 기억장애, 자발성저하, 흥분, 불안, 초조, 우울증, 계산력저하 등을 관찰하였다.

또한 정신증상의 중증도는 중증, 중등중, 경중, 무증상의 4단계로 평가하였다. 신경증상의 개별증상은

**Table I—임상적 특성**

성 별 : 남	14예
여	16예
나이 :	61.8±10.6세
뇌혈관 질환 : 뇌경색	22예
뇌색전	6예
뇌출혈	2예
혈 압 : 수축기	146.8±23.9 mmHg
: 이완기	82.5±10.0 mmHg
맥 박 수 :	74.7±9.9 b/min
심 전 도 : 좌심비대	23예
심방세동	14예
타 질 환 : 당뇨	8예
고혈압	24예
판막증	4예
협심증	4예
투약전 평균 개월수 :	17.1±24.3개월

운동장애(보행장애, 편마비), 언어장애, 지각장애, 연합장애 등을 관찰하였다.

또한 신경증상의 중증도는 중증, 중등중, 경중, 무증상의 4단계로 평가하였다.

기타 혈압과 맥박수 등 임상검사와 혈액학적 검사, 요검사, 간기능 검사 및 일반 생화학 검사는 투약 직전과 투약 후 8주후에 각각 시행하였다.

통계처리는 평균치와 표준편차를 나타냈으며, 약물 투여 전후의 비교는 paired t-test를 이용하였고, p value 0.05 이하를 통계적 유의한 차이로 보았다.

**결 과**

**개별증상에 대한 효과**—자각증상, 정신 증상 및 신경 증상의 개별 증상에 대한 효과는 Table II에 나타내었다. 이중 자각 증상이 평균 30.8%가 개선되었으며, 그 중 두통과 이명 증상이 40%의 개선도를 보여 비교적 높았으나, 두중감이나 어깨결림 등은 거의 호전이 없었다. 정신 증상의 경우 평균 76%의 개선도를 나타냈으며, 이 중 기억 장애는 92.9%의 가장 높은 개선도를 보였다. 신경증상은 평균 65.6%의 개선도를 보였으며 지각 장애가 68.8%의 개선도를 나타냈으며, 운동 장애, 연합 장애, 언어 장애의 개선도도 거의 비슷하였다.

**각 증상에 대한 효과**—자각 증상의 효과는 현저한

Table II—개별 증상의 개선도

항 목		개선도(%)
자 각 증 상	현 혼	2/6(33.3)
	두 통	2/5(40.0)
	두 증 감	0/1( 0 )
	이 명	2/5(40.0)
	어깨걸림	0/4( 0 )
	혀의꼬임	1/4(25.0)
	초 조 감	3/8(37.5)
안면홍조	2/6(33.3)	
정 신 증 상	수면장애	3/4(74.0)
	기억장애	13/14(92.9)
	자발성저하	3/4(75.0)
	불안, 초조, 흥분	4/7(57.1)
	우울증	6/9(66.7)
신 경 증 상	계산력	9/12(75.0)
	운동장애	12/19(63.2)
	언어장애	12/20(60.0)
	지각장애	11/16(68.8)
연하장애	4/6(66.7)	

개선이 1예, 중등도 개선이 3예, 경도의 개선이 4예, 불변이 6예, 악화의 예는 없었다. 경도개선 이상의 개선율은 57.1%이었다. 정신증상의 효과는 현저한 개선이 2예, 중등도 개선이 4예, 경도의 개선이 9예, 불변이 4예, 악화의 예는 없었다. 경도 개선 이상의 개선율은 79.0%이었다. 신경 증상의 효과는 현저한 개선이 3예, 중등도 개선이 7예, 경도의 개선이 7예, 불변이 12예, 악화의 예는 없었다. 경도 개선 이상의 개선율은 58.5%이었다. 따라서 각 증상에 대한 효과도 정신 증상의 개선도가 역시 비교적 높으며, 자각증상이나, 정신 증상 또는 신경증상 중 어느 증상이건 경도 이상의 개선을 보인 예는 70%이었다.

**종합적 평가**—발병 시작부터 투약 개시까지의 평균 기간은  $17.1 \pm 24.3$  개월이었고 투여 종료시에 평가한 최종 전반 개선도는 현저한 개선 3예(10%), 중등도 개선 7예(23.3%), 경도 개선 11예(36.7%), 불변 9예(30%)로서 중등도 이상 33.3%, 경도이상 70%의 개선율이 있었다.

**임상 및 검사실 수치에 대한 효과와 부작용**—투약 직적과 투약 후 8주후에 각각 시행한 혈압, 맥박수의 변화는 없었으며 혈액학적 검사, 간기능 검사 및 일반 생화학 검사 등도 Table III에 나타난 바와같이 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 소변 검사도 별다른

변화를 나타내지 않았다.

brovincamine 투여에 의한 자각적 및 타각적 부작용의 발현은 3예에서 경한 소화 장애 이외에 발현되지 않았다.

## 고 찰

급성기를 벗어난 뇌혈관 장애의 치료는 재활 물리요법과 더불어 뇌순환대사의 개선을 촉진할 목적으로 주로 뇌혈관확장제와 뇌대사 부활제 등이 널리 쓰이고 있다. 또한 재발 방지를 위한 예방의 의미에서 혈소판 응집억제작용을 가진 약제를 병용사용하는 경향이 있다.

Brovincamine은 *Vinca minor* L. Apocynaceae로부터 추출한 vinca alkaloid인 vincamine의 11번 탄소 위치를 브롬화한 화합물이다. 이 약물은 사람의 경우 경구 투여시 24시간내 소변으로 64%가 배설되며 21%가 대변으로 배출된다.<sup>7)</sup> 혈장 농도의 감소는 biphasic한 양상을 보여 반감기가 약 6시간과 17시간으로 경구 투여시 혈장농도의 최고치는 투여 1시간 후에 도달한 후 감소된다. 약리학적 작용을 고찰해 보면, 우선 화학적 및 약리적으로 뇌 혈관 확장 작용이 있으며 이는 dose-dependent 양상을 보이며, 주로 slow calcium channel blockade를 통해 작용한다.<sup>2)</sup> 이러한 혈관 확장 작용은 뇌 혈관과 더불어 관상 동맥의 선택성이 매우 우수하여, 여러 혈관의 선택성을 가토에서 증명한 바 차례로 기술해 보면 coronary artery > mesenteric artery > renal artery > femoral artery > descending aorta 순으로 발표된 바 있으며 50% 이완 작용에서의 농도에 관해서 관상동맥과 뇌기저동맥에서의 brovincamine의 효과는 평활근 비선택성 이완제인 papaverin에 비해 각각 유사하고 더 강력하다.<sup>3)</sup> 따라서 이는 임상적 응용으로 뇌 혈류 개선의 효과를 기대하는 바로써 저자들은 이를 실제 임상에서 사용한 근거이나 이를 임상에서 실제 증명하지는 못하였고 임상 증상 호전을 통한 간접적 증거를 얻는데 만족하였다. 둘째로 말초 신경에 대한 작용으로서 개와 쥐에서의 자율 신경계 중 cholinergic nerve 기능을 억제하나 교감 신경계통의 억제에는 영향을 미치지 않았다.<sup>8)</sup> 셋째로 뇌대사작용에 있어서 ATP 생성증가와 더불어 신경 전달 물질 중의 하나인 noradrenaline, 5-hydroxytryptamine의 뇌내 농도를

Table III—임상 및 검사실 성적

	투여개시전	투여 8주후	p value
혈 압: 수축기 (mmHg)	146.9± 23.9	150.0± 21.7	0.138
이완기 (mmHg)	82.5± 10.0	86.3± 12.0	0.111
맥 박 (b/min)	74.7± 9.9	72.9± 9.8	0.319
RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	461.8± 61.9	456.9± 64.9	0.361
WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	7.7± 1.7	7.3± 1.5	0.168
hemoglobin (g/dl)	14.3± 2.3	13.8± 2.6	0.498
hematocrit (%)	42.7± 6.4	40.1± 9.6	0.316
platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	26.2± 7.2	25.6± 7.8	0.765
ALT (IU/L)	32.3± 13.3	30.1± 12.4	0.472
AST (IU/L)	28.5± 7.2	25.3± 7.8	0.248
alkaline phosphatase (U/L)	66.3± 17.2	65.2± 18.4	0.871
total bilirubin (mg/dl)	1.03± 0.55	1.03± 0.43	0.922
$\gamma$ GTP (U/L)	16.4± 9.6	19.5± 22.6	0.556
BUN (mg/dl)	18.4± 5.6	16.4± 5.4	0.493
Cr (mg/dl)	1.0± 0.2	1.0± 0.2	0.920
Na (mEq/L)	142.0± 3.1	141.3± 2.1	0.439
K (mEq/L)	4.7± 1.0	4.5± 1.3	0.953
Cl (mEq/L)	106.9± 4.3	106.8± 3.8	0.758
Ca (mg/dl)	9.4± 0.4	9.2± 0.5	0.584
P (mg/dl)	3.8± 0.4	3.8± 0.3	0.927
cholesterol (mg/dl)	200.0± 28.5	203.2± 34.4	0.922
triglyceride (mg/dl)	150.2± 45.1	150.9± 39.4	0.910

시상하부와 뇌내 각부위 및 전뇌부위에서 유의하게 증가시키고 더우기 뇌내 포도당 대사를 촉진하는 한편, 과도한 흥분에 수반하는 당대사의 촉진상태에 대해서는 억제효과를 가지는 의의 있는 약리작용을 가지고 있어<sup>4)</sup> 뇌순환 대사개선제로 사용할 수 있음이 제시된바 있다. 넷째로 혈소판 기능 억제 작용이 in vivo와 in vitro에서 있으며 이는 cAMP 농도를 증가 시킴으로써 ADP와 collagen에 대한 혈소판의 응집력을 억제하나 arachidonic acid의 대사계에 대하여는 어떠한 영향도 미치지 않았다.<sup>5,6)</sup> 이러한 항혈소판 작용으로 말미암아 뇌 혈류 개선에 있어서 혈관 확장 작용과 더불어 유리한 역할을 하고있다. 본 실험에서는 30예의 뇌혈관 장애 환자에 있어 brovincamine을 1일 3정 60 mg을 투여하여 그 임상 효과에 관하여 검토하였다. 대상환자는 뇌경색 22예, 뇌색전 6예, 뇌출혈 2예로서 brovincamine 전의 중증도는 경증 21예, 중등증 6예, 중증 3예였다.

개별 증상의 개선은, 자각 증상의 경우 증상 항목에 있어서 약간의 개선만 인정되었으며 정신 증상과 신경 증상의 경우 항목마다 모두 뚜렷한 개선이 인

정되었다.

Brovincamine의 임상효과를 평가하는 지표로서 각증상의 중증도 추이를 이용하였으며 개선이 있는 경우 각 증상마다 매 2주 검사 결과 경증화하는 경향을 보였으나 투여 6~8주후에 뚜렷히 인정한 만한 경향을 나타내었다.

현재 임상에서 응용되고 있는 뇌 순환 개선제에 유효한 증상들을 이중 맹검법에 의해 조사해보면 현훈, 두통, 현기증 등의 자각 증상과 자발성 저하, 우울 등의 정신 증상에 집중되고 있다.<sup>9)</sup> 이번 brovincamine의 임상 성적에서도 거의 비슷한 결과를 얻었으므로, 이들 증상이 만성기의 뇌혈관 장애의 환자들에 많이 인정되는 것으로 보아 관련 증례에 대해 brovincamine은 매우 적합한 약물로 사료된다.

본 연구에서의 자각 증상, 정신 증상 및 신경 증상의 개별 증상에 대한 효과는 자각 증상이 평균 30.8%가 개선되었으며, 정신 증상의 경우 평균 76%의 개선도를 나타냈으며, 신경 증상은 평균 65.6%의 개선도를 보였다. 최종 전반 개선도의 경우 현저한 개선 10%, 중등도 개선 23.3%, 경도개선 36.7%, 불변 30%로서

중등도 이상 33.3%, 경도이상 70%의 개선율을 보여 전반적 개선도가 유의있게 높은 것으로 사료된다.

부작용으로서는 3예에서 경한 소화 장애 이외에 혈압, 맥박수, 혈액학적 검사, 간기능 및 신장기능 등에 brovincamine 투여전후에 있어 유의한 변동이 없어 비교적 안전성이 높은 약물로서 인정된다.

## 결 론

새로 개발된 뇌 순환 개선 및 뇌 대사 활성제인 brovincamine의 임상응용 효과를 검토하기 위하여 1991년 11월부터 1992년 7월까지 9개월간 고려대학교 의과대학 고려병원에 내원한 뇌졸중 환자들 중 급성기를 지난, 발병후 최소한 2개월 이상 경과한 30예(뇌경색 22예, 뇌색전 2예, 뇌출혈 2예)를 대상으로 8주간의 투약중 brovincamine의 자각 증상, 정신 증상, 신경 증상에 대한 개선도와 부작용 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

자각 증상, 정신 증상 및 신경 증상의 개별 증상에 대한 효과는 자각 증상이 평균 30.8%가 개선되었으며, 정신 증상의 경우 평균 76%의 개선도를 나타냈으며, 신경 증상은 평균 65.6%의 개선도를 보였다.

전반 개선도는 현저한 개선 10%, 중등도 개선 23.3%, 경도개선 36.7%, 불변 30%로서 중등도 이상 33.3%, 경도이상 70%의 개선율을 보여 전반적 개선도가 유의있게 높은 것으로 사료된다.

부작용으로서는 3예에서 경한 소화 장애 이외에 brovincamine투여 전후에 있어 특별한 변동이 없어 비교적 안전성이 높은 약물로서 사료된다.

## 문 헌

- 1) Pfaeffli, P. (Sandoz-Patent GmbH): Brocamine fumarate. *Drug of the Future* **12**, 329 (1987).
- 2) Kushiku, K. et al: Cardiovascular effects of brovincamine and possible mechanisms involved. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **12**, 121 (1985).
- 3) Katsuragi, T. et al: Calcium antagonistic action involved in vasodilation by brovincamine. *Gen. Pharmac.* **15**, 43 (1984).
- 4) Ida S., Ueno E., Nagata, M., Kuriyama, K., Yamori, Y., Kihara, M.: Effect of bromovincamine on noradrenaline and 5-hydroxytryptamine contents, and glucose metabolism in rat brain; analysis-using spontaneously hypertensive rats(SHR). *Folia Pharmacol. Jap.* **18**, 203 (1981).
- 5) Born, GVR, Haslam, R. J., Goldman, M., Lawe, R. D.: Comparative effectiveness of adenosine-analogues as inhibitors of blood-platelet aggregation and as vasodilator in man. *Nature* **205**, 678 (1965).
- 6) Ryo, R.: Comparison of the effect of compound RA 233 and bencyclane on platelet functions with special reference to the effect on cAMP metabolism. *Acta. Haematol. Jap.* **39**, 97 (1976).
- 7) Mayo, B. C., Biggs, S. R., Hawkins, D. R., Chasseaud, L. F., Darragh, A., Baldock, G. A., Whitby, B. R.: The metabolic fate of II-bromo-[15-3H]vincamine in rats, dogs and humans. *J. Pharm. Dyn.* **5**, 951 (1982).
- 8) Kushiku, K., et al: Effects of bromovincamine on autonomic nervous function in the dog and rat. *J. Pharm. Dyn.* **7**, 177 (1984).
- 9) Guro, S. et al: Clinical evaluation of brocamine, a new drug for cerebro-vascular disturbances. *약리학회지* **10**, 315 (1982).
- 1) Pfaeffli, P. (Sandoz-Patent GmbH): Brocamine fu-