

Diltiazem (Herben[®]) 의 降壓效果에 關한 臨床的 觀察

高麗大學校 醫科大學 內科學教室

徐 舜 圭

= ABSTRACT =

Clinical Study on the Effect of Diltiazem on Hypertension

Soon Kyu Suh, M.D.

Department of Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul Korea

The hypotensive action of calcium antagonist has been recognized, however, clinical study on the hypotensive effect is not yet extensively carried out.

Author studied the effect of Diltiazem(Herben[®]) on 23 hypertensive patients. The age of patient was average 58.5(30-75) years. There were 8 male and 15 female patients. Among 23 cases, 20 cases of essential hypertension had no previous medication for hypertension and they were given 90 mg of Diltiazem daily in 3 divided doses for 8 weeks. The blood pressure and pulse were measured at one week interval. In 3 cases of hypertension who were refractory to other hypotensive drugs for 2 weeks.

The results were as follows ;

1) In 20 cases of untreated essential hypertension, the control average blood pressure was 179.8/ 106.3mmHg and pulse 77.1/min. After the Diltiazem medication average blood pressure in one week was 153.3/97.3mmHg and pulse 76.6/min, in 3 week 153.0/94.0mmHg, and pulse 76.6/min, in 5 week 143.0/92.0mmHg and pulse 75.4/min, and in 8 week 142.3/90.0mmHg and pulse 73.0/min. These data showed that after one week of medication, blood pressure fell significantly in systole and diastole but there was no significant pulse change.

2) The rate of hypotensive effect by grade were as follows ; overall effectiveness in systolic pressure which fell more than 5 mmHg was 85% and more than 20 mm Hg fall was 70%. In diastolic pressure the overall effectiveness which fell more than 5mmHg was 60% and more than 15 mmHg fall was 40%.

3) In 3 cases which were refractory to other hypotensive drugs, the hypertension became normal blood pressure in one day by 90 mg Diltiazem and the fall of blood pressure persisted for 2 weeks by continuous medication.

緒 論

1969年 Fleckenstein이 calcium拮抗劑라는 新範疇의 藥劑概念을 確立한 後 이 藥劑의 共通된 藥理作用이 詳細히 究明되었으며 이에 따른 臨床適應症과 臨床效果에 關하여서도 많은 研究가 있다¹⁾. 現在 Calcium拮抗劑의 代表的인 藥劑로서는 Verapamil, Nifedipine, Diltiazem, Nicardipine 이고 臨床的 適應症은 狹心症, 不整脈, 高血壓症等이며 其中 狹心症에 對한 研究는 많다²⁻³⁾. Calcium拮抗劑는 血管平滑筋, 心筋細胞膜의 Ca^{++} -channel에 直接作用하여 細胞外 Ca^{++} 의 細胞內流入을 阻害함으로써 Ca^{++} 依存性的 筋收縮을 抑制한다고 生覺되고 있으며 따라서 降壓作用은 主로 Ca^{++} 의 細胞內流入抑制에 依한 血管平滑筋의 弛緩 即 血管擴張作用에 依한다고 生覺되고 있다³⁻⁶⁾. 降壓劑로서 使用되는 Ca^{++} 拮抗劑中에도 心臟에 對한 抑制作用(心筋收縮力低下, 洞結節抑制作用等)에 差異가 있고 血管에 對하여서도 冠狀動脈, 腦動脈, 腎動脈, 末梢動脈

等の 部位에 따라서 擴張作用에 差가 있다. 그러나 Ca^{++} 拮抗劑가 降壓劑로 使用된 歷史는 아직 짧다⁴⁾. Nifedipine은 血管平滑筋에 親和性이 높고 血管擴張作用이 強하며 迅速하고 確實한 降壓作用이 있다. 그러나 降壓에 隨伴되는 反應性的 交感神經刺激에 依한 頻脈이 併發된다. Diltiazem (Herben[®])은 佐藤等이 動物實驗으로 그 降壓效果를 觀察하였고 1975년에는 河合等이 臨床的 降壓效果에 關하여 報告한 바 있으며⁵⁾ 그 後 日本에서 Diltiazem의 降壓作用에 關한 많은 研究와 inouye等⁶⁾의 報告가 있다. 韓國內에서는 아직 Diltiazem의 降壓效果에 關한 報告가 드물어 著者는 降壓治療를 받은 일이 없는 本態性高血壓患者와 他降壓劑로 高血壓이 正常化되지 않은 患者에 Diltiazem 單獨 或은 併合投與하여 降壓效果를 觀察한 成績을 報告하는 바이다.

研究對象 및 方法

研究對象은 1984年 12月에서 1985年 4月까지 高麗大學校附屬惠化病院內科 外來患者中 Kw II 以下の 本

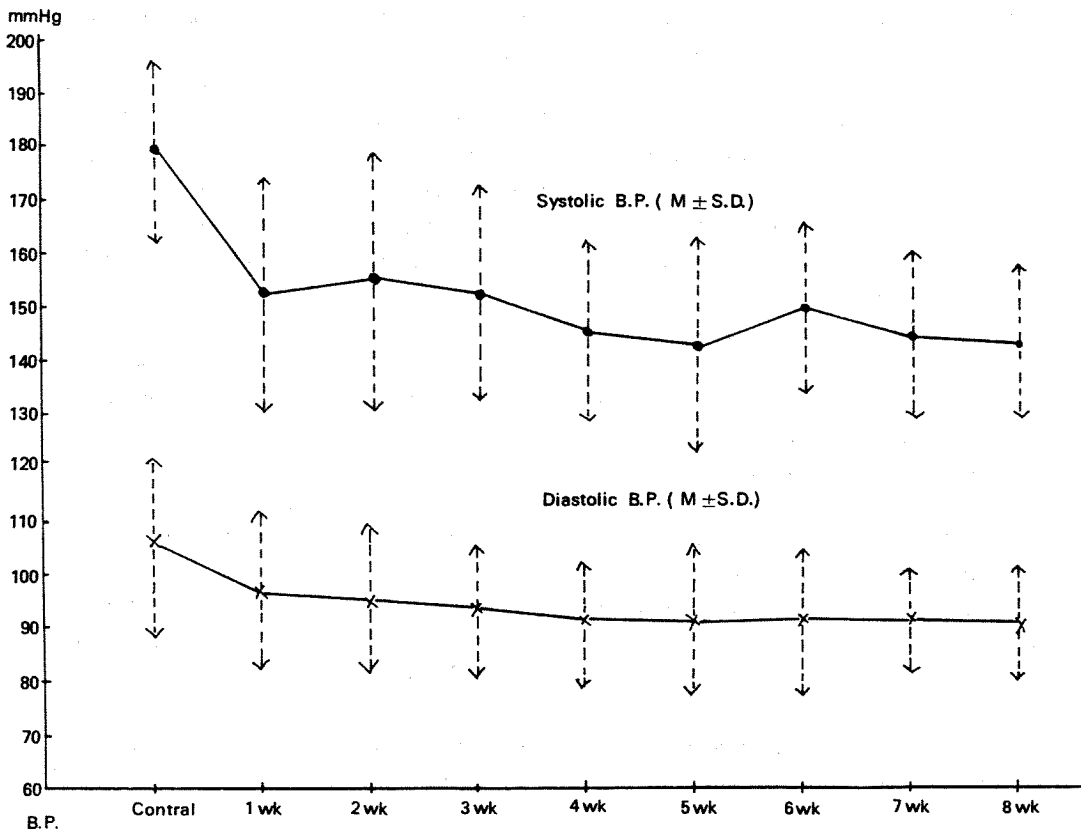


Fig. 1. Effect of diltiazem on essential hypertension for the period of 8 weeks.

Table 1. Effect of diltiazem (Herben®) on essential hypertension without previous treatment

Case	Age(y)	Sex	Control			1 week			2 week			3 week			4 week			5 week			6 week			7 week			8 week		
			B.P.			B.P.			B.P.			B.P.			B.P.			B.P.			B.P.			B.P.			B.P.		
			P	S	D	P	S	D	P	S	D	P	S	D	P	S	D	P	S	D	P	S	D	P	S	D	P	S	D
1.LJ	57	F	60	180	130	72	150	95	70	170	100	80	170	100	80	160	100	100	150	95	84	160	100	76	150	100	78	145	100
2.YS	56	F	70	210	120	75	170	100	76	180	100	74	180	100	74	175	100	74	170	95	72	170	100	72	165	95	74	165	95
3.KH	51	F	84	160	110	90	140	90	75	140	90	75	120	90	75	130	90	92	140	90	88	140	90	92	140	100	88	150	90
4.PJ	54	M	80	170	100	82	110	80	84	125	90	84	130	90	84	100	70	78	110	70	80	110	70	76	105	75	74	110	70
5.YK	64	F	74	210	100	78	170	90	72	175	95	74	170	90	74	160	90	76	165	90	74	155	90	72	155	90	70	150	90
6.LH	54	F	100	160	90	82	140	100	80	125	75	84	120	80	76	120	80	74	130	80	76	125	80	78	125	80	72	120	80
7.JS	56	F	76	190	120	90	155	105	74	165	100	72	165	100	72	160	100	72	160	100	68	155	100	74	155	100	70	150	95
8.CM	40	M	85	160	90	78	130	80	80	135	85	76	140	85	74	135	85	74	130	80	72	130	80	76	125	80	78	130	80
9.LN	51	F	76	165	110	80	150	100	88	140	100	100	130	90	80	145	95	72	145	95	72	155	95	74	150	95	72	150	95
10.AI	59	F	70	160	110	88	125	95	84	145	105	80	140	110	76	130	100	76	140	100	64	150	100	70	160	110	72	140	100
11.CI	48	M	74	190	110	72	200	120	70	180	115	72	175	110	88	160	90	78	180	110	76	190	120	72	160	90	70	145	100
12.MH	48	F	75	200	125	80	160	110	78	160	110	82	160	110	76	155	105	74	160	105	76	150	100	74	155	100	72	150	100
13.KS	64	F	80	200	130	64	170	100	62	175	105	66	175	105	68	160	95	70	165	100	64	160	95	66	155	95	62	155	95
14.KK	62	M	100	190	100	64	140	105	80	160	105	80	160	105	62	140	95	64	160	90	76	125	75	68	125	90	70	130	90
15.SJ	30	M	72	200	110	78	180	105	70	175	100	68	175	100	68	160	90	72	165	90	74	160	90	76	150	90	72	155	95
16.LY	60	M	74	170	60	76	130	60	72	140	60	76	140	60	74	120	65	70	120	65	72	130	60	74	125	65	76	120	60
17.KY	58	F	76	170	120	72	170	120	68	160	110	70	150	110	74	135	105	70	140	105	66	145	110	68	140	100	70	150	95
18.AJ	75	M	62	180	80	66	180	80	68	170	75	84	165	75	66	160	60	68	160	70	70	165	75	64	160	75	70	160	70
19.KL	54	F	72	160	100	70	150	100	70	140	90	68	140	90	72	135	85	70	140	90	72	135	90	70	130	85	68	120	90
20.JS	57	F	82	170	110	84	145	110	84	160	110	72	160	110	82	150	110	84	180	120	82	160	110	78	150	100	76	150	100
Mean	52.3		77.1	179.8	106.3	76.6	153.3	97.3	75.3	156.0	96.0	76.6	153.0	96.0	75.0	145.0	91.0	75.4	143.0	92.0	74.0	148.0	92.0	74.0	144.0	91.0	73.0	142.3	90.0
±S.D			9.73	17.21	16.80	7.10	23.41	15.06	6.68	21.40	13.33	7.92	19.85	13.33	5.64	16.97	12.88	8.11	20.15	13.60	5.67	16.26	14.42	5.73	16.36	10.87	5.35	14.91	11.29

P: pulse/min, BP: S: systolic, D: diastolic, Unit: mmHg.
control-1 week SBP: P<0.01, DBP: P<0.05.

態性高血壓患者이며 降壓劑를 全然 服用한 既往歴이 없는 患者 20例와 甚한 本態性高血壓症으로 여러가지 降壓劑를 長期間 使用하여도 降壓效果가 不充分하였는 3例 總 23例를 對象으로 하였고 男子 8例 女子 15例이며 年齡은 平均 58.5(30~75)歲이다. 降壓劑를 服用한 일이 없는 20例에 對하여서는 Diltiazem(Herben®) 1日 30mg 銀 3回投與 1日 90mg 을 8週間 服用시키고 1週日 間隔으로 坐位에서 血壓과 脉搏을 測定하였으며 投藥前과 投藥中 理學的의 所見 및 副作用에 關한 症狀을 檢査하였다. 他降壓劑에 充分한 效果가 없었는 3例患者는 入院하여 1日 90mg 을 投與하면서 每日 血壓 및 脉搏을 2週日間 測定하고 觀察하였다. 全對象患者에 對하여 胸部X-線 心電圖, CBC, 一般血液化學 및 尿檢査를 實施하였다.

研究成績

1) 降壓劑 未使用 本態性 高血壓에 Diltiazem 單獨 投與에 依한 血壓 및 脉搏의 變動:

男子 7例 女子 13例 年齡 平均 52.3(30~75)歲的 降壓劑服用既往歴없는 20例에 對한 8週間 投與結果의 成績은 表 1과 挿圖과 같다.

2) Diltiazem 降壓效果:

20例의 8週日 Diltiazem 投與에 依한 降壓效果를 收縮期血壓은 5mmHg 以下 降下는 無效果, 5~9mmHg

降下를 輕한 效果 10-19 mmHg 降下를 中等度效果, 20mmHg 以上 降下를 顯著한 效果로 判定하였고 擴張期血壓은 5mmHg 以下 降下를 無效果, 5-9 mmHg 降下를 輕한 效果, 10-14 mmHg 降下를 中等度效果, 15 mmHg 以上을 顯著한 效果로 判定한 成績은 表 2와 같으며 5 mmHg 以上 降壓한 收縮期降壓效果는 85%, 20 mmHg 以上 降壓은 70 %에서, 5 mmHg 以上 降壓한 擴張期 降壓效果는 60%, 15mmHg 以上 降壓은 40 %에서 있었다.

3) 他降壓劑에 效果가 없었는 高血壓症患者:

利尿劑, 血管擴張劑, β -遮斷劑等으로 多少의 降壓效果는 있었으나 1個月以上 投藥하여도 充分한 降壓效果가 없었는 3例에 Diltiazem 1日 90mg 投與로 1日 後에 血壓이 正常化되고 2週間 繼續投藥으로 血壓이 繼續正常化되었으며 그 成績은 表 3과 같다. 이와 같이 他降壓劑에 反應이 없는 例에서 Diltiazem을 併用함으로써 急速히 血壓이 正常化되는 것을 볼수 있었다.

Diltiazem 投與도 降壓效果觀察中 脉搏에는 有意義한 變化가 없었고 特記할 藥劑의 副作用도 없었다.

考 按

Ca^{++} 拮抗劑는 狹心症, 冠動脈病患, 上室性不整脉等에 元來 使用되었으나 이러한 疾患의 患者는 高血壓症을 同伴하고 있을때가 많으며 Ca^{++} 拮抗劑의 血管平滑

Table 2. Hypotensive effect of diltiazem by grade in essential hypertension

(Total : 20 cases)

Fall of systolic B.P	No.	%	Fall of diastolic B.P.	No.	%
< 5 mmHg (no effect)	3	15	< 5 mmHg (no effect)	8	40
5-9 mmHg (mild effect)	1	5	5-9 mmHg (mild effect)	1	5
10-19 mmHg (moderate effect)	2	10	10-14 mmHg (moderate effect)	3	15
>20mmHg (marked effect)	14	70	>15 mmHg (marked effect)	8	40
Overall effectiveness	17	85	Overall effectiveness	12	60

Table 3. Effect of diltiazem on hypertension which was refractory to other hypotensive drugs

Case	Age(y)	Sex	Control			One day			One week			Two week		
			P	SBP	DBP	P	SBP	DBP	P	SBP	DBP	P	SBP	DBP
K.B.H	72	F	70	180	110	70	140	90	72	130	80	74	140	80
U.K.M	62	M	92	160	110	80	110	80	84	110	70	84	120	80
L.M.J	48	F	84	175	105	80	130	90	76	140	90	80	130	90

P : pulse, S : systolic, D : diastolic, BP : blood pressure mmHg/min.

筋弛緩作用에 依한 降壓作用은 이러한 患者들에 좋은 效果를 發生함으로 Ca^{++} 拮抗劑는 降壓劑로서의 役割이 크게 期待되게 되었다³⁾⁵⁾. 그러나 Ca^{++} 拮抗劑의 降壓劑로서의 究明은 아직 始作이며 점차 많은 研究가 期待된다. Nifedipine 은 血管擴張作用이 Ca^{++} 拮抗劑中 가장 強하며 迅速하고 確實한 降壓作用이 있으며 重症 高血壓症이나 高血壓性緊急症治療에 有用한 降壓劑라고 한다⁴⁾. 그러나 降壓에 隨伴되는 反應性的 交感神經刺激에 依한 頻脈發生의 傾向이 있다. Diltiazem 의 降壓作用에 關하여 佐藤等이 動物實驗을 한바 있다. 痲醉犬에 Diltiazem 0.1 mg/kg 靜脈注入으로 收縮期血壓 10%, 擴張期血壓 20%가 降下되었다. 河合等 여러 Diltiazem 降壓作用에 關한 臨床報告는 Diltiazem 單獨投與로 reserpine 과 同等的 降壓作用이 있고 thiazide 劑와의 併用으로 安定한 降壓效果가 發生하며 propranolol 에 區敵하고 降壓이 緩慢하게 出現함으로 反應性 頻脈發生의 傾向이 없다. 普通用量으로 心筋의 抑制作用이 그만 없고 安全性이 높고 腎血流量의 增加作用도 있다고 하였다⁵⁾. Inouye 等⁶⁾은 14例의 高血壓患者에 Diltiazem 1日 60 mg 3回 投與하고 8週後에 測定하여 control 收縮期血壓 座位에서 平均 153 mmHg, 擴張期血壓 102 mmHg가 投藥後 收縮期血壓 平均 135 mmHg, 擴張期血壓 86 mmHg의 降壓效果가 있었던 것을 報告하였다. 本 研究에서는 Diltiazem 單獨投與 20例에서 control의 平均 收縮期血壓 179.8 mmHg, 擴張期血壓 106.3 mmHg였고 投藥 1週日 後에는 收縮期血壓 153.3 mmHg, 擴張期血壓 97.3 mmHg로 降下되었으며 이 差異는 $p < 0.01$ 로 有意義하였다. 投藥 2週에서 8週까지는 若干 收縮期나 擴張期血壓의 降下가 있으나 統計學的 有意義한 差異는 아니었다. 이 降下度는 收縮期壓의 約 15%, 擴張期壓의 約 9%이다. 脈搏數의 有意義한 變化는 없었다. 降壓效果의 程度別成績은 5 mmHg 以上 降壓한 收縮期壓의 降壓의 全例의 85%이며 20 mmHg 以上 降壓한 顯著的한 降壓例가 70%였다. 擴張期壓은 5 mmHg 以上 降壓한 例는 全例의 60%였으며 15 mmHg 以上 降壓한 顯著的한 降壓例는 40%였고 本 研究成績으로서는 收縮期血壓의 降壓이 擴張期血壓보다 더 顯著히 降壓되는 反應이 었다. 3例에서는 利尿劑, 血管擴張劑, β -遮斷劑等으로 充分히 降壓되지 않았던 것이 Ca^{++} 拮抗劑 投與도 1日 後에 正常血壓으로 降壓되었으며 他降壓劑와 併用하면 顯著的한 降壓效果가 있고 他降壓劑에 不應하는 例에 Ca^{++} 拮抗劑가 有効한 때가 있는 것을 볼 수 있었다.

以上の 本 研究成績으로 Ca^{++} 拮抗劑는 收縮期血壓에 約 85%, 擴張期血壓에 約 60% 例에서 降壓效果가

있으며 他降壓劑와 併用하여 降壓效果가 增強된다고 生覺된다. 降壓效果는 1週日 投藥으로 充分히 發生되며 그 以上 投藥하여도 有意義한 降壓은 없었다.

結 論

Diltiazem 單獨 1日 90 mg 을 8週間投與한 20 例와 他降壓劑와 Diltiazem 1日 90 mg 併用한 3 例를 觀察하여 다음과 같은 降壓效果를 觀察하였다.

1) Diltiazem 單獨 1日 90 mg 投與에서 1週日 投藥後에 平均 179.8/106.3 mmHg의 血壓이 平均 153.3/97.3 mmHg로 降壓되었으며 1週日 以後 8週日까지는 多少 더 降壓되는 傾向은 있으나 有意義한 降壓은 없었다.

2) Diltiazem 單獨投與 20例中 5 mmHg 以上 降壓된 收縮期血壓은 85% 例에서 擴張期血壓은 60% 例에서 發生하였으며 收縮期血壓 20 mmHg 以上 降壓은 70% 例에서 擴張期血壓 15 mmHg 以上 降壓은 40% 例에서 發生하여 Ca^{++} 拮抗劑에는 좋은 降壓效果가 있었다.

3) Diltiazem 은 他降壓劑와 併用하여 效果가 있으며 他降壓劑에 反應하지 않는 高血壓에 有効할 때가 있다.

REFERENCES

- 1) Fleckenstein A: *History of calcium antagonists. Circulation Res*, 52(Suppl 1): 1-3, 1983
- 2) Stone PH, Antman EM, Muller JE and Braunwald E: *Calcium channel blocking agents in the treatment of Cardiovascular Disorders, part II: Hemodynamic effects and clinical applications Ann Int Med* 93: 886, 1980
- 3) Breeman CV, Lukemen S and Cauvin C: *A theoretic consideration on the use of calcium-antagonists in the treatment of hypertension. Am J Med* 77: 26, 1984
- 4) Massie BM, Hirrch AT, Inouye IK and Tubau JF: *Calcium channel blockers as antihypertensive agents. Am J Med* 77: 135, 1984
- 5) 村上暎二・村上英徳・錦木太門: *カルシウム拮抗劑の臨床一高血壓; 診斷と治療* 72: 19, 1984
- 6) Inouye IK, Massie BM, Benowitz N, Simpson P and Loge D: *Antihypertensive Therapy with Diltiazem and Comparison with Hydrochlorthiazide. Am J Cardiol* 53: 1588, 1984