

腦血管障礙에 대한 Nicardipine (Perdipine®) 의 臨床效果

仁濟大學附屬 白病院 內科

崔 秀 全 · 劉 元 相

=Abstract=

Clinical Effect of Nicardipine(Perdipine®) on Cerebrovascular Diseases

Soo Jeon Choi, M.D. and Won Sang Yoo, M.D.

Dept. of Internal Medicine, Inje Medical College, Paik Hospital

Twenty-five patients with cerebrovascular diseases were administered Nicardipine, a calcium antagonist, in daily dose of 60 mg per orally for 8-12 weeks during the year of 1983, to evaluate the efficacy of the drugs clinically. The following results were obtained.

- 1) General improvement rating was 80%.
- 2) Marked improvement(88%) were noted in subjective symptoms, especially of tinnitus, paresthesia and headache. Significant improvement were noted in psychiatric(74%) and neurologic(71%) symptoms e.g disturbance of sleep, emotion, memory, speech, swallowing and muscle power.
- 3) In 13 hypertensive patients, average blood pressure lowered from 163/96 to 138/83 mmHg in 4 weeks and maintained thereafter.
- 4) Major adverse effect was facial flushing, noted in 4 patients(16%), which were transient and mild and allowed to continue medication.

緒 論

最近 電算化斷層撮影術과 非侵襲의 腦循環動態檢查法의 발달로 종래 몇몇 臨床檢査에 의하여 出血性 및 硬塞性病變으로 구분되던 腦血管疾患이 수술 및 保存療法群으로 나뉘고 豫後판단도 더 정확히 할 수 있게 됨에 따라서 急性 및 慢性期 腦血管障礙에 대한 藥物療法를 좀더 合理的으로 시행할 수 있게되었다.

腦血管障礙의 發症 原因으로 頭蓋內血管病變이 주가되는 虛血性 腦血管障礙에서는 腦血流量과 腦酸素消費量增加를 도모하여 여러가지 血管擴張劑와 腦代謝賦活劑등이 사용되고 있는 바 이들의 藥效를 偽藥과 實藥, 投藥期間, 罹病時期 症狀別로 검토한 龜山의 보고¹⁾는 腦血管障礙환자에 대한 藥物療法의 有用性을 긍정적으로 評價하고 있다.

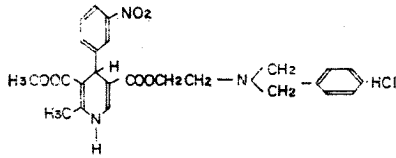
著者들은 금번 日本・山之內製藥기술제휴 東亞製藥

발매예정인 Nicardipine(Perdipine®)을 사용할 기회를 가져 약간의 성적을 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

對象 및 方法

1983년 7월부터 동 12월까지 仁濟大學 부속 서울白病院內科에 通院 또는 退院後 通院가로중인 腦卒中환자 및 腦動脈硬化환자중 腦血管障礙에 起因한다고 생각되는 自覺症狀 또는 精神 및 神經症狀를 호소하고 發症後1개월이상되어 증세가 비교적 안정되어 있는 45세 이상의 남자 12명과 여자 13명, 계 25명을 대상으로 Nicardipine(Perdipine®)을 1회 20 mg 1정씩 1일 3회 8~12週間 經口 投藥하였다(Fig. 1)(Table 1).

效果판정은 投藥前 환자의 증상을 重症(卅), 中等症(卅), 輕症(+) 없음(-)으로 분류하고 投藥後 제 4주 및 8주말에 3단계의 好轉을 보인 것을 著効, 2단계를



2-(N-benzyl-N-methylamino) ethylemethyl 2,6-dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate hydrochloride

Fig. 1. Chemical structure of nicardipine.

良効, 1단계호전을 有効로 判定하였으며 변동이 없거나 증상이 악화된 것을 無効로 구분하였다. 투약기간 중 환자들은 2週마다 외래를 방문하여 同一 醫師의 진료를 받으며 기간중의 증상변동, 부작용유무 및 혈압을 측정하여 조사표(Fig. 1)에 기록하였다.

結 果

1. 전체 有用度

자각증세의 유효율은 88%, 정신증상 74% 및 신경증상의 유효율 71%로 전체유용도는 80%였다.

1) 自覺症勢의 有効率: Table 2에서 보는 바와 같이 頭痛은 10명의 호소환자중 제 4주에 60%, 제 8주에 70%의 호전을 보였고, 어지럼은 25명중 72%에서 있었는데 유효율은 각각 83%와 89%였다. 耳鳴은 9명에서 호소하여 처음 4주까지는 5명에서, 8주에는 전원에서 호전되었다. 그밖에 四肢의 知覺異常은 15명, 즉 60%에서 있었는데 4주에 67%, 8주에 93%의 유효율을 보였고 四肢冷感은 처음 4주에 75%의 호전을 보인 후에는 변동이 없었다.

2) 精神症狀에 대한 有効率(Table 3): 심한 感情의 不安定으로 헛웃음이나 우울증을 호소하던 8명은 제 4

Table 1. Patients Profile

Sex	Male	12
	Female	13
Age	<50	1
	50~59	7
	60~69	11
	70~79	5
	>80	1
Diagnosis	Cerebral atherosclerosis	6
	Cerebral infarction	5
	Cerebral thrombosis	7
	TIA	4
	Others	3
Duration	< 6 M	13
	6~12 M	8
	>12 M	4

주까지 전원에서 호전하였으며 그중 1명은 8주말까지에는 著効를 보이기에 이르렀다. 睡眠장애를 호소한 4명중 1명이 4주에, 다른 1명이 8주에 호전을 보여 겨우 50%의 개선율에 머물렀다. 記憶장애는 역시 50%의 낮은 성적을 보였고 計算能力도 67%의 호전에 그쳤다.

3) 神經症狀에 대한 有効率(Table 4): 嚔下장애를 호소하던 2명은 모두 호전을 보였으며 言語장애를 보인 8명도 4주까지 75%, 8주까지는 전원개선을 보였다. 步行장애는 64%에 그쳤으며, 四肢筋力의 회복은 4주에 63%, 8주에 88%의 호전을 보였으나 視力장애 2명, 聽力장애 1명 筋肉痛 2명등에서는 전혀 효과가 없었다. 改善度도 신경증상에서는 著効는 없었고 良効가 약간이고 대부분이 輕効에 머물렀다.

Table 2. Efficacy of Nicardipine on Subjective Symptoms(4 W/8 W)

Symptoms	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Improvement(%)
Dizziness	18	0/2	3/ 3	12/11	3/2	83/ 89
Headache	10	1/0	1/ 1	5/ 6	4/3	60/ 70
Tinnitus	9	0/0	1/ 3	4/ 6	4/0	56/100
Paresthesia	15	0/0	3/ 5	7/ 9	5/1	67/ 93
Coldness	4	0/0	1/ 1	2/ 2	1/1	75/ 75
Total	56	0/2	9/13	30/34	17/7	70/ 88

CLINICAL TRIAL OF NICARDIPINE ON CEREBRAL ATHEROSCLEROSIS

Serial No. _____
 Name _____ Age _____ M F Chart No. _____ OPD, IPD
 Clinical Dx _____ Complication _____
 Date of entry _____, _____ 1983
 Date of disposition _____, _____ 1983 (completed, lost, transferred, dead, unwanted)
 PI; Recent onset _____ remote onset _____
 PHx; HBP _____ DM _____ CVA _____ CAD _____ CHF _____ HL _____
 FHx; Positive _____ Negative _____
 CM; Height _____ cm Weight _____ kg
 X-R _____ EKG _____ Fundi _____ UA _____
 Lipid _____ OT _____ PT _____ AP _____ BUN _____ Cr _____ FBS _____

		重 症 度								改 善 度			判定
		0	2	4	6	8	10	12+	4 W	8 W	12 W		
Subjective Sx dizziness headache tinnitus paresthesia coldness													
Mental Sx sleep emotiom memory count orientation													
Neurologic Sx Sensory muscle power speech swallowing													
Activity, daily walking clothing eating voiding recreation relationship													
Pulse rate BP			/	/	/	/	/	/	/				
Side reaction GI sx flushing somniaence													
綜 合 判 定													
重 症 度		1. 無症狀	2. 輕 症	3. 中 等 症	4. 重 症	5. 極 症							
改 善 度		1. Excellent	2. Good	3. Fair	4. Unchanged	5. Poor							
安 全 度		1. 매우 안전	2.服藥제수	3. 減 量	4. 中 止	5. 要 治 療							
有 用 度		1. 매우有用	2. 有 用	3. 약간有用	4. 無 用	5. 有 害							

Approved by Drug Committee, Paik Hospital Conducted by Won-Sang Yoo, M.D.

Fig. 2. Flow chart of nicardipine study.

Table 3. Efficacy of Nicardipine on Psychological Symptoms(4 W/8 W)

Symptoms	cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Improvement(%)
Disturbances of						
Sleep	4	0/0	0/2	1/0	3/1	25/ 50
Emotion	8	0/1	5/4	3/3	0/0	100/100
Memory	4	0/0	0/0	2/2	1/1	50/ 50
Counting	3	0/0	0/0	2/2	1/1	67/ 67
Total	19	0/1	5/6	8/7	5/3	68/ 74

Table 4. Efficacy of Nicardipine on Neurological Signs(4 W/8 W)

Signs	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Improvement(%)
Visual	2	0/0	0/0	0/ 0	2/2	0/ 0
Hearing	1	0/0	0/0	0/ 0	1/1	0/ 0
Muscle pain	2	0/0	0/0	0/ 0	1/1	0/ 0
Muscle power	8	0/0	2/2	3/ 5	3/1	63/ 88
Speech	8	0/0	2/2	4/ 6	2/0	75/100
Swallowing	2	0/0	0/0	2/ 2	0/0	100/100
Walking	11	0/0	1/1	5/ 6	5/4	56/ 64
Total	34	0/0	5/5	14/19	14/9	56/ 71

Table 5. Effect of Nicardipine on Blood Pressure (mmHg)

	N	Pre-Tx	4 W	8 W
All	25	145/89	132/79	131/79
Hypertensives	13	163/96	138/83	138/83

2. 血壓에 대한 効果(Table 5)

전체 25명의 평균收縮期血壓은 145 mmHg에서 4주 후 132, 8주 후 131 mmHg로 떨어졌으며 擴張期血壓의 평균은 投藥前 89 mmHg에서 4주에 79로 떨어졌으나 8주에는 계속 79 mmHg에 머물렀다. 投藥前 140/90이상의 高血壓환자 13명에서는 투약전 163/96에서 4주 후 138/83으로 현저한 降壓效果를 보였으나 8주에도 역시 138/83으로 변동이 없었다.

3. 副作用

投藥中 3명의 여자患者와 1명의 남자환자에서 一過性인 顔面紅潮가 있었으나 服藥제속으로 1~2일내에 모

두 消失되었고 그밖에 변비, 어깨가 뻣뻣함, 심계항진, 불면등을 경과중에 호소한 例가 있었으나 藥과의 관련성은 분명하지 않았다. 投藥終了후 耳鳴의 惡化 四肢浮腫등을 호소한 例가 있었으나 再投藥으로 모두 好轉되었다.

考 按

腦動脈硬化 및 腦血管障礙환자의 症狀 개선에 칼슘拮抗劑인 Nicardipine이 有效하다는 藥理學的 근거로는 本劑가 動物實驗에서 papaverine이나 cinnarizine의 약 100~300배 강한 腦血流增加作用을 가지며²⁾ 大腦皮質의 PO_2 를 有意하게 증가시키고³⁾ 臨床例에서도 ^{133}Xe clearance法에 의하여 腦血流의 增加를 보았다는 Handa 등의 보고⁴⁾들이 있다. 吉田등⁵⁾은 超音波 doppler法으로 內頸動脈血流量이 증가하는 것을 관찰하였다.

Nicardipine의 作用機轉은 cyclic AMP-phosphodiesterase에 대하여 抑制的으로 작용하고 細胞質內的 cyclic AMP의 濃度를 上昇시켜 筋小胞體의 Ca^{++} 攝取

를 促進시킴으로써 平滑筋形質內的 Ca^{++} 濃度を 低下시키고 Ca^{++} influx에 抑制的으로 작용함으로써 血管擴張作用을 가진 血管拮抗劑라고 할 수 있다.

Nicardipine은 水溶性化合物로 消化管에서의 吸收가 빠르고 血中半減期는 사람에서 약 80分이며 主로 膽汁중에 배설되고 일부는 尿로 나온다⁸⁾.

正常人에서는 經靜脈投與하면 이마와 뺨의 皮膚血流量을 증가시켜 輕度の 血壓降下와 頻脈을 일으키고 經口攝取로는 輕度の 血壓降下와 빈맥을 나타내는 것이 관찰되었으나 血液檢査등에는 變化가 별로 없다⁹⁾.

腦血管障礙환자에게 사용되는 藥劑로는 크게 腦血流量增加에 의한 腦循環改善劑와 腦代謝賦活劑등이 있으며 현재 몇몇 약품들이 市販되고 있어 저자들도 그 效果를 評價한 바^{10,11)} 있거니와 血管拮抗劑로서 冠動脈이나 末梢血管擴張에 의한 冠動脈疾患이나 高血壓에의 適應이외에 腦血流量增加에 의한 腦血管障礙환자의 治療를 主目的으로 한 것은 우리나라에서는 처음 소개되는 듯 하다.

Nicardipine을 開發한 일본에서는 많은 臨床 및 基礎性研究들이 나와 있으며^{9,12~16)} 전체증상의 改善率은 53%¹³⁾, 63%¹⁴⁾, 77%¹²⁾, 81%¹⁶⁾로 보고된 바 있다. 26例를 12주간 投藥관찰한 柳等¹⁶⁾에 의하면 8주의 自覺증세改善率은 85%, 精神증상은 63%, 신경증상은 39%, 日常活動은 21%로 전체 개선율 81%를 나타내고 있으며 가장 성적이 나쁜 相澤等¹³⁾은 120명의 환자에서 겨우 9%의 神經증상개선과 53%의 전체개선율을 보였다고 하였다. 저자들의 경우 자각증세 88%, 정신증상 74% 및 신경증상 71%로 전체 개선율은 80%에 이르고 있다.

投藥期間과 개선효과에 관하여는 대부분 4주에 시작하여 8주내에 效果를 보며 그후에도 크지는 않으나 조금씩은 增進하는 것 같다. 저자들의 경우 전체 개선율은 4주에 65%, 8주에 80%였다. 投藥用量으로는 大友等¹⁴⁾에 의하면 30 mg인 경우 62%, 60 mg에서는 69%로 有意差가 있으나 60 mg와 90 mg에서는 53%와 52%로 별로 차이가 없다고 하였다¹³⁾.

血壓에 대한 效果를 보면 柳等¹⁶⁾은 9例의 고혈압환자에서 투약전 평균 153/91 mmHg의 血壓이 4주에 137/80, 8주에 132/76, 12주에 129/78로 점진적하강을 보였다고 했으며 井出等¹⁵⁾은 19例의 고혈압환자에서 19~21/7~9 mmHg의 하강효과를 관찰하였으며 大友等¹⁴⁾은 6/4 mmHg의 경미한 강하를 보였다. 이에 反하여 半田等¹²⁾은 고혈압을 수반한 1例에서 20%이상의 血壓降下를 인정한 것 이외에는 현저한 血壓變動은 없었다

고 하였다. 저자들의 경우 전체적으로는 4주에 13/10 mmHg, 8주에 12/10으로 완만한 血壓하강을 보였으며 13명의 高血壓群에서는 4주에 25/13 mmHg로 현저한 강하를 보였으나 8주에도 25/13으로 같은 정상 수준을 유지하고 있었다.

副作用에 관하여는 전혀 없었다는 보고¹⁶⁾가 있는가 하면 29명의 건강인에 투여하였던 Seki 등⁹⁾은 頭痛, 顔面紅潮등이 관찰되었다고 하고 井出等¹⁵⁾은 33명의 투약대상중 2명에서 식욕부진이 있었으나 투약을 계속할 수 있었고 8주경에 肝機能檢査에 輕度の 장애가 있었으나 자연히 消失되었다고 하였다. 120명을 관찰한 相澤等¹³⁾은 6%에서 식욕부진, 惡心, 설사, 변비등 胃腸障礙와 21%에서 頭痛, 顔面紅潮등을 보였다고 하였다. 저자들의 경우 4명(16%)에서 안면홍조가 관찰되었으나 一過性이 있으며 변비 심계항진, 불면등이 있었으나 경미하여 모두 투약을 계속할 수 있었다.

이상 Nicardipine의 效果에 관한 문헌과 저자들의 성적을 腦血管障礙환자에게 市販中인 6가지 實藥(GABA, Pyridoxine hydrochloride, Meclophenoxate-HCl, Calcium hopatate, Ifenprodil tartarate and cinepazide maleate)과 僞藥效果를 각각 1,441例와 1,000例에서 검토한 龜山¹⁷⁾의 결과와 비교하여 볼 때 全般改善度 53%의 僞藥과 63%의 實藥의 차이는 發症 6개월이내에는 크게 격차가 나기 어렵다고 하였는데 본 Nicardipine은 80%의 效果를 나타내고 있으므로 6개월내의 僞藥효과 65%와 72%의 實藥효과보다는 훨씬 上廻하는 것으로 보아 임상적으로 사용해 볼만한 약이라고 推定할 수 있겠다. 비록 신경증상이나 정신증상 개선효과는 僞藥효과와 큰 차이가 없어 평가하기 어려우나 88%에 이르는 자각증세改善효과는 확실함으로 腦動脈硬化나 腦血管事故의 慢性期환자에게는 有用하다고 생각된다.

본 연구중 특기할 만한 것은 8주~12주간의 試驗投藥을 끝낸후 약 40%의 환자가 服藥을 계속할 것을 희망하였는 바 다른 유사약품의 비슷한 임상시험에서는 보지 못했던 것으로 本劑의 有用性을 反證하는 것이라고 생각된다.

結 論

腦血管障礙환자 25例에 血管拮抗劑 Nicardipine(Perdipine®)을 1일 60 mg 투여하여 다음과 같은 臨床效果를 관찰하였다.

1) 患者의 구성은 남자 13명, 여자 12명으로 평균 64

세었으며 罹患疾病은 腦動脈硬化症, 腦硬塞, 腦血栓 및 一過性虛血發作등이 있고 全般有用度는 80%였다.

2) 自覺症勢는 耳鳴, 저린감, 頭痛의 順으로 改善되었으며 8주달의 有効率은 88%였다.

3) 精神증상으로는 感情失禁, 不眠記憶장애 등이 호전하였고 74%의 有効율을 보였다.

4) 神經증상으로는 言語・嚥下장애・筋力등이 개선되었으나 전체적으로는 71%에 머물렀다.

5) 血壓에 대하여는 高血壓을 수반한 13명에서는 투약전 평균 163/96 mmHg 인 혈압이 4주에 138/83으로 현저히 하강하였으나 그후에는 변동이 없었다.

6) 副作用으로는 顔面紅潮, 便秘등이 小數例에서 관찰되었으나 輕微하여 投藥을 계속할 수 있었다.

이상의 성적으로 보아 Nicardipine 은 腦血管障礙환자의 自覺증세를 현저히 改善시키고 血壓을 떨어뜨리며 精神 및 神經症狀를 輕度 好轉시키는 추천 할 만한 藥이라고 생각된다.

REFERENCES

- 1) 龜山正邦: 腦血管障礙에 對する 實藥と プラシボ의 效果 一二重盲檢驗症例 2,441例의 解析. *Clin. Eval.* 10:237-245, 1982.
- 2) 竹中登一: 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-[2-(N-benzyl-N-methylamino)] ethyl ester 5-methylester hydrochloride(YC-93)의 腦循環에 對する作用. 基礎と臨床, 8:51-64, 1974.
- 3) Oishi, M et al.: Chemical control of cerebral circulation *J. Neurol., Sci.* 36:403, 1978.
- 4) Handa, J et al.: Cerebrovascular effects of YC-93, a new vasodilator in dogs, monkeys and human patients *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 17:1, 1979.
- 5) 吉田茂 外: YC-93의 內頸動脈血流に 及ぼす影響と 臨床效果について. 基礎と臨床, 13:1192-1198, 1979.
- 6) Sakamoto, N et al.: Inhibition of cyclic AMP phosphodiesterase by YC-93, a potent vasodilator *Biochem. Pharmacol.*, 27:1269, 1978.
- 7) 竹中登一, 前野弘夫: 新血管擴張藥 YC-93의 心臟血管系에 對する作用とその作用樣式. *日藥理誌*, 74:85, 1978.
- 8) Higuchi, S et al.: Absorption, excretion and metabolism of a new dihydropyridine diester cerebral vasodilator in rats and dogs. *Xenobiotica*, 7:469-479, 1977.
- 9) Seki, T and Takana, T: Pharmacological evaluation of YC-93, a new vasodilator, in healthy volunteers *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 15:267-274, 1977.
- 10) 金在勉, 金仁煥, 李健周, 劉元相: 腦動脈硬化症에 대한 GABOB(Cambetal®)의 臨床效果. *仁濟醫學*, 3:371-374, 1982.
- 11) 金仁煥, 李健周, 李英九, 劉元相: 高血壓, 腦血管障礙, 糖尿病에 對한 Kallidinogenase(Kallina®)의 臨床效果. *仁濟醫學*, 4:63-66, 1983.
- 12) 半田讓二 外: 腦血管障害例에 對する 1,4-Dihydropyridine 誘導體 YC-93의 臨床使用經驗.
- 13) 相澤豊三 外: 腦血管障害患者에 對する YC-93(鹽酸ニカルジピン)의 臨床檢討. 基礎と臨床, 13:179-189, 1979.
- 14) 大友英一 外: 各種 腦血管障害에 對する YC-93(鹽酸ニカルジピン)의 臨床效果. 基礎と臨床, 13:63-69, 1979.
- 15) 井出肇 外: 腦血管障害患者에 對する 1,4-dihydropyridine 誘導體, YC-93(鹽酸ニカルジピン)의 臨床效果について. 基礎と臨床, 13:88-94, 1979.
- 16) 朔淳一, 飯野井三: 腦血壓障害患者에 對する YC-93(鹽酸ニカルジピン)의 使用經驗. 基礎と臨床, 13:71-87, 1979.