

Tripamide (Normonal®) 의 降壓效果에 關한 臨床的 觀察

서울大學校 醫科大學 內科學教室

朴鍾勳 · 李命默 · 徐正燾 · 李迎雨

= Abstract =

Clinical Observation on Antihypertensive Effects of Tripamide(Normonal®)

Chong Hun Park, M.D., Myoung Mook Lee, M.D., Jungdon Seo, M.D. and Young Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

The antihypertensive effects of tripamide was studied in 19 cases of essential hypertension. After 4 weeks treatment with daily dosage of Tripamide (Normonal®) 15mg, the dosage was adjusted to 30mg in 10 cases. Before and after treatment laboratory tests were performed in 11 cases.

The obtained results were as follows:

- 1) After 4 weeks treatment with daily dosage of Tripamide 15mg, mean systolic and diastolic blood pressure was decreased by 25 mmHg (12.7%) and 9.7 mmHg (8.5%) respectively ($p < 0.01$), and in 58% of the cases, good or fair control of blood pressure was resulted.
- 2) After final treatment, mean systolic and diastolic blood pressure was decreased by 29.7 mmHg (15.1%) and 15.0 mmHg (12.5%) respectively ($p < 0.005$) and in 79% of the cases, good or fair control of blood pressure was resulted.
- 3) There was no significant changes in the values of sodium, potassium, BUN, creatinine, uric acid, cholesterol, SGOT, SGPT and calcium after treatment.
- 4) There was no significant side effect except one case of mild fatigue and tingling sense of extremities which were subsided spontaneously.

緒 論

高血壓치료의 重要性은 腦卒中 心不全等 치명적인 합병症의 發生을 예방할 수 있다는 점에서 강조되고 있다. 本態性高血壓의 경우 根本的인 치료법이 없기 때문에 장기간 약물요법에 의존하게 되나 장기간 사용하더라도 효과가 지속적이고 내성이 없고 부작용이 적은理想的인 降壓劑는 아직 찾아 보기 어렵다. 一般的으로 thiazide계 이뇨제가 널리 사용되기는 하나 장기간 사용시 低칼륨血症, 高尿酸血症, 耐糖能의 低下等을 가져올 수 있다¹⁾.

1970년 Hanamo 등²은 Sulfamoyl 安息香酸誘導體인 Sulfamoyl benzamide(Tripamide)를 합성하여 非 thi-

azide 系의 新降壓利尿劑인 것을 발표하였다. Tripamide(Normonal®)의 化學名은 N-(4-Aza-endo-tricyclo [5, 2, 1, 0^{2,6}] decan-4-Sulfamoyl benzamide)이다. 그후 本藥劑에 關하여 많은 동물실험 및 臨床實驗成績이 發表되었다^{3~6)}.

Tripamide(Normonal®)는 비교적 완전하지만 確實한 降壓作用을 나타내며 血糖值나 血中尿素窒素值의 상승을 초래하지 않으며 심한 칼륨 排泄을 일으키지 않는다^{4,5,6,8)}. 또한 thiazide계 利尿劑가 일으킬 수 있는 정도의 uric acid 상승은 관찰되지 않았다고 보고되고 있다⁷⁾.

이에 著者들은 Tripamide의 降壓效果, 耐性 및 부작용을 알아보기 위하여 서울대학교병원 내과 외래환자를 對象으로 Tripamide(Normal®)를 단독투여하고

그 결과를 평가하여 報告하는 바이다.

觀察對象 및 方法

觀察對象은 1983년 4월부터 10월까지 서울大學病院 內科外來에서 診療받은 本態性高血壓患者 19例로 이들의 性別 및 연령별 分布는 Table 1에서와 같이 男子 9例 女子 10例이었으며 平均연령은 50세이었다. 이들은 最初로 發見된 高血壓患者이거나 또는 최근 高血壓에 대한 治療를 받은 적이 없는 患者들로 擴張期血壓이 100 mmHg 이상인 경우를 대상으로 하였다. 血壓은 座位에서 30分이상 安靜後 測定하였으며 투약전 全例에서 尿檢査, 胸部X線사진, 心電圖, 안저檢査, 일반화 학검査 및 전해질檢査를 실시하였고, 全體 19例中 11例에서 투약 8주後 血清 sodium 値, potassium 値,

Table 1. Age and Sex Distribution of the Hypertensive Patients

Age(Yrs)	Male	Female	Total(%)
30~39	2	—	2(11)
40~49	1	3	4(21)
50~59	6	6	12(63)
60~65	—	1	1(5)
Total(%)	9(47)	10(53)	19(100)

BUN/creatinine 値, FBS(공복시 혈당치), uric acid 値, SGOP/SGPT 値, Cholesterol 値, Calcium 値를 재 측정하여 투약 前後의 變動을 살펴보았다. 투약방법 및 경과관찰은 Normonal®을 1日 15 mg 함유 1錠 1回 朝

Table 2. Effects of Tripamide in the Treatment of Hypertension

Case No.	Age / Sex	Fundus (Sheie*)	EKG	BP(mmHg)			Dosage (mg)	Duration (wks)
				before Tx	4 wks Tx 15 mg	After Tx*		
1	39/M	I + ○	LVH* in voltage	180/115	160/110	150/ 90	30	12
2	51/M	I + ○	WNL*	200/120	190/105	—	15	4
3	53/F	○	WNL	200/130	160/105	160/100	15	10
4	52/M	II + I	LVH	250/120	205/110	190/105	30	8
5	52/F	I + ○	ST change*	190/120	170/105	—	15	4
6	49/M	I + I	Old MI*	220/130	180/115	—	15	4
7	53/F	I + I	ST change	190/110	170/105	140/100	30	8
8	42/F	II + ○	LVH	180/105	160/110	170/105	30	8
9	57/F	○	WNL	200/110	180/105	—	15	4
10	32/M	II + I	LVH	200/140	180/140	200/140	30	6
11	54/F	○	WNL	180/120	135/100	130/ 90	15	10
12	62/F	II + III	LVH	190/110	150/100	160/ 90	15	8
13	45/F	I + II	ST change	190/115	170/115	170/105	30	8
14	50/F	○	WNL	190/110	180/105	150/ 95	30	10
15	46/F	I + ○	LVH in voltage	185/120	150/105	—	15	4
16	51/M	II + I	LVH	210/110	190/110	170/105	30	8
17	51/M	II + II	LVH	190/130	170/110	—	15	4
18	50/M	I + I	ST change	180/130	170/120	170/110	30	8
19	56/M	II + I	LVH ̄ strain	220/130	220/115	180/110	30	8

* Sheie: Sheie's calssification, hypertensive change+ Atherosclerotic change

* LVH: Left ventricular hypertrophy

* WNL: Within normal limit

* ST change: Nonspecific ST change

* MI: Myocardial Infarction

* After Tx: Increase of dose at 4 weeks and final assessment at 6 wks~12 wks.

Table 3. Hypotensive Effectiveness of 4 wks Treatment with Tripamide 15 mg/day

Results	No. of Cases	%
Good	3	16
Fair	8	42
Poor	4	21
Failure	4	21
Total	19	100

Table 4. Hypotensive Effectiveness of Tripamide at Final Assessment

Results	No. of Cases	%
Good	7	37
Fair	8	42
Poor	2	10.5
Failure	2	10.5
Total	19	100

Table 5. Laboratory findings before and after Treatment

Test	Before	After	Significance (No. of Cases)
Na (mEq/L)	143.3±1.0	142.8±1.2	NS(11)
K (mEq/L)	4.23±0.38	4.03±0.24	NS(11)
BUN (mg%)	15.9±2.8	16.3±4.3	NS(11)
Creatinine (mg%)	1.2±0.21	1.17±0.20	NS(11)
FBS (mg%)	94.0±8.4	91.2±14.0	NS(11)
Uric acid (mg)	5.56±1.11	6.36±1.19	NS(11)
Cholesterol (mg%)	194±41.2	199±45.4	NS(9)
SGOT	10.3±3.43	11.4±5.16	NS(11)
SGPT	9.5±2.68	8.8±3.64	NS(11)
Ca (mg%)	9.33±0.33	9.39±0.27	NS(10)

食後 경구투여하면서 2주마다 혈압 및 증상을 관찰하고 투약 4주에 1차 효과관정을 하였다. 이때 증량이 필요하다고 생각되는 경우에는 1일 30 mg 즉 15 mg 함유 1錠을 2회 경구투여하면서 2주마다 경과관찰을 하여 증량시로부터 4주이상 관찰하여 최종평가를 하였다.

降壓效果의 判定은 座位에서의 擴張期血壓을 基準으로 著効(good), 有効(fair), 輕効(poor) 및 無効(failure)로 區分하였으며 著効는 投藥後の 擴張期血壓이 90 mmHg 以下이거나 投藥前과 比較하여 20 mmHg 以上の 擴張期血壓降下를 보였을때, 有効는 10 mmHg 以上 20 mmHg 미만의 지속적인 擴張期血壓降下를 보였을때, 輕効는 작은 정도이나 降壓을 보였을때, 無効는 擴張期血壓의 降下가 觀察되지 않았을 때로 하였다.

8주이상 투약후 일반화학적사 및 전해질검사가 실시된 11例에서 이들 검사値의 투약 前後의 變動에 關한 有意性검정은 t-test 를 이용하였다.

觀 察 成 績

對象患者 19例의 投藥前 Sheie 의 分類에 따른 眼底

所見, 心電圖所見, 치료前後의 座位血壓 變化 및 用量과 投與期間은 Table 2와 같다.

19例에서 Tripamide(Normal®)를 1日 15 mg 씩 4주간 投與하였을때 收縮期血壓은 치료前의 197.1±17.7 mmHg 에서 4주 투약後 172.1±17.6 mmHg 로 平均 25.0 mmHg(12.7%)의 下降을 보였으며, 擴張期血壓은 치료前의 119.7±9.6 mmHg 에서 4주투약後 110.0±9.0 mmHg 로 平均 9.7 mmHg(8.1%)의 下降을 보였다(p<0.01). Tripamide 1日 15 mg 4주투약후의 降壓效果는 Table 3과 같이 19例中 3例(16%)에서 著効(good)을 나타내었고, 8例(42%)에서 有効(fair)를, 4例(21%)에서 輕効(poor), 4例(21%)에서 無効(failure)를 나타내어 11例(58%)에서 만족스러운 降壓效果가 관찰되었다.

全體 19例中 10例에서는 Tripamide(Normal®)를 1日 15 mg 씩 4주 投與후 1日 30 mg 으로 증량하여 增량後 4주以上 觀察하였다. 이들 10例에서 增量前과 增量후의 血壓 變動을 살펴보면 收縮期血壓은 178.5±15.6 mmHg 에서 169.0±18.5 mmHg 로 平均 9.5 mmHg (5.3%), 擴張期血壓은 114.0±10.2 mmHg 에서

106.5±13.3 mmHg로 평균 7.5 mmHg(6.6%)씩 각각 下降하였으나 통계학적인 유의성은 없었다. 그러나 이들 10례의 降壓을 치료前과 증량後 최종관정시 비교하여 보면, 收縮期血壓은 199.0±22.3 mmHg에서 169.0±18.5 mmHg로 평균 30 mmHg(15.1%), 擴張期血壓은 118.5±11.3 mmHg에서 106.5±13.3 mmHg로 평균 12 mmHg(10.1%)의 降壓을 나타내어 10%이상 下降하였고 통계학적으로 유의하였다($p < 0.05$).

Tripamide(Normonal®)를 단독 投與한 19例 全例에서의 최종치료後 血壓 變動은, 收縮期血壓이 치료前 197.1±17.7 mmHg에서 167.4±17.9 mmHg로 평균 29.7 mmHg(15.1%)의 下降을 보였고 擴張期血壓은 치료前 119.7±9.6 mmHg에서 104.7±11.1 mmHg로 평균 15.0 mmHg(12.5%)의 下降을 보였다($p < 0.01$). Tripamide(Normonal®)의 최종관정시 치료效果는 Table 4와 같이 19例中 7例(37%)에서 著效, 8例(42%)에서 有效(fair), 2例(10.5%)에서 輕效(poor), 2例(10.5%)에서 無效를 나타내어 15例(79%)에서 만족스러운 降壓效果가 관찰되었다. 11例에서 실시한 치료前後的 血清化學檢査值의 變化는 Table 5와 같다. 치료前後를 비교하여 有意한 變化를 보인 檢査值은 관찰되지 않았으며 uric acid가 5.56±1.11 mg%에서 6.36±1.19 mg%로 증가되는 경향을 보였으나 p -value 0.1이 상으로 유의한 변화는 없었다.

치료도중 일시적으로 手足의 저림, 脫力感을 호소한 예가 1例 있었으나 투약을 中止하지 않은 상태에서 호전되었다.

考 按

長期間에 걸친 高血壓의 治療는 心血管系에 대한 妨害를 감소시켜 重要 장기에 혈관장애가 생기는 것을 막고 이의 진행을 예방하는데 목적이 있으며 이러한 사실은 臨床적으로 확인된 바 있다.

中等度 以上の 高血壓患者에서 뿐만아니라 輕度の 高血壓群에서 3 高血壓을 治療함으로써 明確적인 심혈관계 합병증의 발현빈도가 감소한다고 한다^{8,9}. 따라서 고혈압 치료제의 기본을 이루는 제 1 선택약이 중요하다 할 수 있다. 일부 Europe에서는 beta 차단제를 제 1 선택약으로 사용하기도 하나 美國 등 대부분의 경우에는 利尿降壓劑를 推薦하고 있다¹⁰.

利尿劑의 降壓效果는 利尿作用에 기인하는 것 이외에도 腎臟에 대한 확장작용을 일으킬 수 있다고 報告되고 있다¹¹. 이노제는 腎臟의 평활근에 대하여 직접적

인 이완을 일으키지는 못하지만 세포내의 Sodium 및 Calcium 농도를 낮춤으로 인하여 수축 자극에 대한 저항성이 증가한다고도 하며 세포내 Sodium의 고갈은 Angiotensin II나 Norepinephrine에 대한 반응을 떨어뜨릴 수 있다고 한다. 이러한 作用으로 이노제는 輕度 또는 中等度の 高血壓에서 단독으로 사용되거나 다른 降壓제와 병용되고 있다.

Thiazide계 利尿劑는 다른 降壓劑에 비하여 효과가 비교적 완만하지만 확실하고 투여량에서 個人差가 적어 안전하게 사용할 수 있으며 起立性低血壓을 유발하지 않고 耐性이 쉽게 생기지 않는 등의 장점을 가지고 있다. 그러나 thiazide계 이노제는 장기간 사용시 바라지 않는 부작용인 低칼륨血症이나 高尿酸血症, 耐糖能의 저하등을 초래할 수 있기 때문에 사용시 세심한 주의가 필요하다. 따라서 thiazide계 이노제의 단점을 보완할 수 있는 이노제는 임상적으로 중요하다 할 수 있다.

최근 개발된 非 thiazide系 降壓이노제 Tripamide의 降壓效果에 對한 보고는 Saito等⁴, Kubo等⁵ Takahashi等⁹의 65%~80%, 87%, 76%가 있으며 國內 문헌로는 安等¹², 朴等¹³, 송等¹⁴의 各各 76%~83%, 86%, 76.7%에서 有效한 降壓效果를 보였다고 보고되고 있다. 著者들의 觀察成績은 Tripamide 1日 15 mg 4주간 투여후 58%에서 降壓效果가 있었고 최종관정시에는 79%에서 降壓效果가 있어 이들의 成績과 비슷한 結果를 나타내었다.

Tripamide를 1日 15 mg씩 4주 투여후 만족할 만한 降壓效果를 얻기 어려워 1日 30 mg으로 증량한 19例中 10例의 증량전과 증량후의 降壓은 유의하지 않았으나 치료전과 치료후의 降壓은 유의하게 감소하였다($p < 0.05$).

이 點은 降壓效果가 반드시 용량이나 기간과 비례하지 않을 수 있다는 가능성을 시사하고 있다. 그러나 처음에서 비교적 만족할 만한 降壓을 보였던 例에서는 例數가 작기는 하나 15 mg을 지속적으로 使用時에도 8주이상에서 좋은 降壓效果를 보였다.

치료전 후에 측정된 血清化學檢査에서 유의한 變動을 보인 검사치는 없었으며 uric acid가 상승된 경향을 보이기는 하였으나 통계적으로 有意하지 않았다. uric acid의 상승은 thiazide 이노제와 같은 기전으로 즉 利尿作用에 의한 세포의 體液容積의 감소에 의한 것이 아닌가 추측하여 보았다. 따라서 高尿酸血症이 의심되는 경우 사용시에는 세심한 배려가 필요할 것으로 생각되었다.

著者들은 1例에서 手足의 저림, 脫力感을 경험하였을 뿐이며 報告者들에 依하면 安眠홍조 발진 소양감 현기증등이 나타날 수 있으나 그 頻度나 정도는 경미하다.

結 論

本態性高血壓患者 19例를 대상으로 Tripamide(Normonal®)을 투여하고 관찰하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

1) Tripamide를 1日 15 mg씩 4주간 투여하여 收縮期血壓 및 擴張期血壓은 平均 25 mmHg(12.7%) 및 9.7 mmHg(8.1%)의 有意한 下降을 보였으며($p < 0.01$), 19例中 11例(58%)에서 降壓效果를 나타내었다.

2) 최종치로후 收縮期血壓 및 擴張期血壓은 各各 29.7 mmHg(15.1%) 및 15.0 mmHg(12.5%)의 유의한 下降을 보였으며($p < 5.01$) 19例中 15例(79%)에서 만족할만한 降壓效果를 나타내었다.

3) 血清化學檢査 成績: 치료전후에 Na, K, BUN, creatinine, FBS, uric acid, cholesterol, SGOT, SGPT, Ca 은 유의한 變化를 보이지 않았다.

4) 手足의 저림 및 脫力感의 부작용이 1例에서 발생하였으나 경미하였다.

이상과 같은 성적으로 보아 Tripamide는 降壓劑中 제 1 선택약으로 비교적 安全하게 사용될 수 있을 것으로 생각되었으며 thiazide계 이노강압제에서 부작용을 보이는 경우에 thiazide계 이노제 대신 사용하여 볼 수 있을 것으로 생각되었다.

REFERENCES

- 1) Davis D.L., Wilson G.M.: *Diuretics Mechanisms of action and clinical application. Drugs*, 9:178-226, 1975.
- 2) Hanamo, H., et al: *Diuretic-3-sulfamoyl-4 chorobenzamidederivatives. Chem. Abs.*, 78: 364, 1973.
- 3) Kobayashi, M., et al.: *Diuretic action of N(4-Aza-endo-tricyclo 5,2,1, 0^{2,6} decan-4yl)-4-Chloro-3 sulfamoylbenzamide in rat and dog. Shindan to Shinyaku*, 16(4):1001, 1979.

- 4) Saito, Z. et al.: *A clinical experience with E-614, a newly developed hypotensor. Diag. and Treat.* 64(11):2158, 1976.
- 5) Kubo, H., et al.: *Hypotensive effect and Side effect of sulfamoyl chlorbenzoate. Jap. J. Geriatr.*, 14(3)205, 1977.
- 6) Takahashi, E. et al.: *Clinical experience with a non-thiazide hypotensive diuretic(E-614) on essential hypertension. Pharmacol. and Treat.*, 6(9):2489, 1978.
- 7) Kagoshima, T., et al.: *Clinical Studies on the non-thiazide diuretic (E-614) by long term administration. Rinsho to kenkyu*, 58(2):591, 1981.
- 8) Masguyama, Y., et al.: *Clinical trial of non-thiazide diuretics, sulfamoyl benzamide(Tripamide, E-614) inessential hypertension. Igaku no Ayumi* 113(11):928, 1980.
- 9) Kuramoto, K., Matsushita, S., et al.: *Prospective study on the treatment of mild hypertension in the aged. Japn. Heart J.*, 22:75-85, 1981.
- 10) Report by the Menagement Committee: *The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet*, 1:1261-1267, 1980.
- 11) Report of the Joint National Committee on dection: *Evaluation and treatment of high blood pressure. J.A.M.A.*, 237(3):255, 1977.
- 12) Gerber, J.G., Nies, A.S.: *Pharmacology of antihypertensive drugs, in Hypertension(Physiology and treatment) 2nd. ed., Genest J., et al (eds) New York McGraw-Hill Book Company 1983, pp 1093-1095.*
- 12) 안상선, 서순규: 비 thiazide계 이노강압제 Tripamide(Normonal®)의 강압효과에 관한 임상적 관찰. 순환기, 13(2):409-416, 1983.
- 14) 박명배, 정태원, 손성균, 이종길, 신영우, 신영기: Tripamide(Normonal®)의 강압효과에 관한 임상적 관찰. 순환기 13(2):417-422, 1983.
- 14) 송재화, 안승훈: Tripamide(Normonal®)의 강압효과에 관한 임상적 관찰. 순환기, 13(2):423-427, 1983.