

## Nicardipine의 강압효과에 관한 임상연구

전남대학교 의과대학 내과학교실

정명호 · 김승관 · 박상진 · 박종춘 · 강정채 · 박옥규

= ABSTRACT =

### Hypotensive Effect of Nicardipine (Perdipine®), A Clinical Study

M. H. Jeong, M.D., S. G. Kim, M.D., S. J. Park, M.D.,  
J. C. Park, M.D., J. C. Kang, M.D., and O. K. Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Chonnam University, Medical School*

A clinical study on the hypotensive effect of nicardipine was performed in 36 patients with essential hypertension. Nicardipine was administered 60mg a day in three divided doses for at least 8 weeks. At the end of the 8th week of treatment the systolic blood pressure was lowered by 30mmHg or more in 56.6%, 29 to 20mmHg in 21.7%, and the diastolic pressure was lowered by 15mmHg or more in 52.3%, 14 to 10mmHg in 21.7%. In 7 cases untoward effects were observed, 3 facial flushing, 2 constipation, 2 mild headache, 2 nausea and one fatigue, which were subsided spontaneously during the continuation of the therapy and one with facial flushing became free of symptom after the discontinuation of the drug.

### 서 론

염산 니카르디핀은 비교적 최근에 개발된  $\text{Ca}^{++}$  길항제로 1-4-Dihydropyridine의 유도체중의 하나이다. 1-4-Dihydropyridine유도체들은 1880년 Hantzsch에 의해 합성되었으나 약리작용면에서 주목받지 못하다가 1970년대에 이르러 그 중의 하나인 니페디핀이 관상동맥확장효과를 나타냄이 보

고되어 주목을 끌기 시작하였으며 그 후에 강압작용, 협심증 증상의 개선, 좌심실의 기능개선효과 등이 계속 보고되어왔다. 염산 니카르디핀도 역시 1-4-Dihydropyridine의 유도체중 하나인데(그림 1), 뇌동맥확장작용,  $\text{Ca}^{++}$ 유입억제작용, c-AMP phosphodiesterase 억제작용 등이 있다고 알려지고 있는 약물이다. 저자들은 이 제제의 강압효과를 연구하기 위하여 36예의 본태성 고혈압환자를 대상으로 8주간 하루 60mg을 3회 분복한 후 그

강압효과 및 주관증상의 개선효과, 부작용 등을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고한다.

### 관찰대상 및 방법

관찰대상은 1985년 5월부터 1986년 3월 사이에 전남의대부속병원 내과 외래를 방문한 환자중에서 수축기 혈압이 160mmHg이상이거나 확장기 혈압이 90mmHg이상인 본태성 고혈압환자 36예를 대상으로 하였으며 이중 남자가 26예, 여자가 12예였고 나이는 21세부터 72세(평균 54세)까지이었다(표 1). 이들을 고혈압의 정도에 따라 분류하여 보면 누운 자세에서 확장기압이 99mmHg이하인 경도 고혈압이 6예, 100mmHg에서 114mmHg사이인 중등도 고혈압이 23예, 115mmHg 이상인 중증고혈압이 7예이었다. 이중 28예에서는 이전에 항고혈압제를 투여하지 않은 예이었고, 8예에서는 여타의 항고혈압제를 투여하였으나 강압효과가 충분하지 못한 예이었다. 혈압측정은 환자가 외래방문시 10분간 안정후 누운자세에서 Korotkoff 법으로 측정하였으며 수축기압은 첫음이 청진될 때의 압으로(1기), 확장기압은 음이 완전히 없어질 때(5기)의 압으로 기록하였고, 모든 예에서의 혈압은 한 사람의 의사가 측정하였다. 염산 니카르디핀의 투여는 전 예에서 1일 60mg(3 tablet)를 식후 3회 분복하였고 강압반응이 충분하지 못했던 예에서는 8주 이후 120mg으로 증량투여하였다.

강압효과의 관찰은 약물투여전 1주와 투여 직전의 혈압을 평균하여 투여전 기저혈압으로 하고 투여후에는 2주간격으로 8주간 관찰하였고, 강압

Table 1. Age and sex distribution

Age groups	Male	Female	Total
20 - 29	2	0	2
30 - 39	0	0	0
40 - 49	8	2	10
50 - 59	6	5	11
60 -	10	5	15
	26	12	38

효과판정은 치료시작후 8주의 혈압이 투여전의 혈압에 비해 수축기 혈압이 30mmHg 이상 강압된 경우를 저효(very good), 20 - 29mmHg 강압된 경우를 유효(good), 10 - 19mmHg강압된 경우를 경효(fair), 9mmHg이하만 강압된 경우를 무효(ineffective)로 판정하였으며, 확장기 혈압은 15 mmHg이상 강압된 경우를 저효, 10 - 14mmHg강압된 경우를 유효, 5 - 9mmHg 강압된 경우를 경효, 4mmHg이하로 강압된 경우를 무효로 판정하였다(표 2).

### 관찰성적

1) 염산 니카르디핀의 강압효과중 수축기 혈압은 대부분의 예에서 2주째에 현저히 강압되었으며 그 이후부터는 비교적 안정된 상태를 유지하였고 확장기 혈압은 대부분의 예에서 4주째에 현저히 강압되어 그 이후 안정된 상태를 유지하였다. 수축기 혈압은 치료전 평균  $169 \pm 16$ mmHg에서 8주후에  $146 \pm 11$ mmHg로 평균 23mmHg강압되었고( $P < 0.01$ ), 확장기 혈압은 치료전  $104 \pm 10$

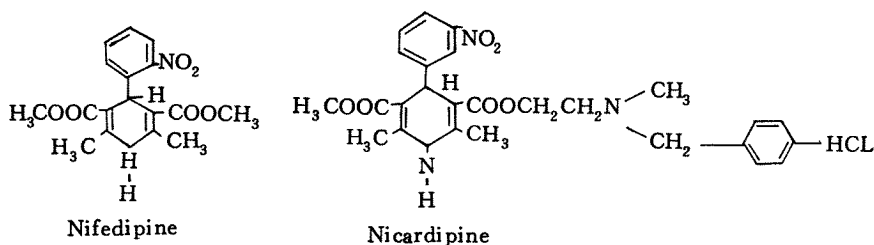


Fig. 1. Chemical structure of nifedipine and nicardipine.

Table 2. Criteria for the assessment and the blood pressure\* lowering effect of the nicardipine

	Very Good	Good	Fair	Ineffective
Systolic Pressure	-30 or lower	-29 to -20	-19 to -10	-9 or lesser
Case No. (%)	13(56.6)	5(21.7)	1(4.3)	4(17.4)
Diastolic Pressure	-15 or lower	-14 to -10	-9 to -5	-4 or lesser
Case No. (%)	12(52.3)	5(21.7)	1(4.3)	5(21.7)

\*blood pressure in mmHg

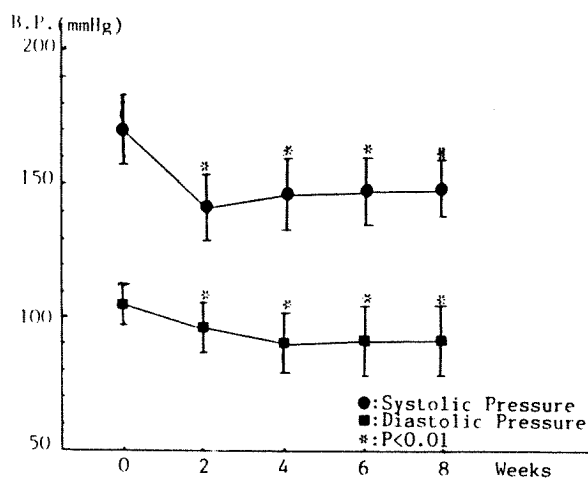


Fig. 2. The effect of nicardipine on the systolic and diastolic pressures during 8 weeks with the drug.

mmHg에서 8주후  $93 \pm 9$  mmHg로 평균 11 mmHg 강압되었다 ( $P < 0.01$ ) (도 2, 3, 4).

2) 표 2의 강압효과 판정기준에 따른 강압효과는 수축기혈압은 8주이상 추적된 환자 23예중 저효 13예(56.6%), 유효 5예(21.7%), 경효 1예(4.3%), 무효 4예(17.4%)이었으며, 20 mmHg 이상 강압되어 유효이상의 강압효과를 보인 예는 18예(78.3%)이었고 확장기 혈압은 23예중 저효 12예(52.3%), 유효 5예(21.7%), 경효 1예(4.3%), 무효 5예(21.7%)이었으며 10 mmHg 이상 강압되어 유효이상의 강압효과를 보인 예는 17예(74%)이었다(표 2).

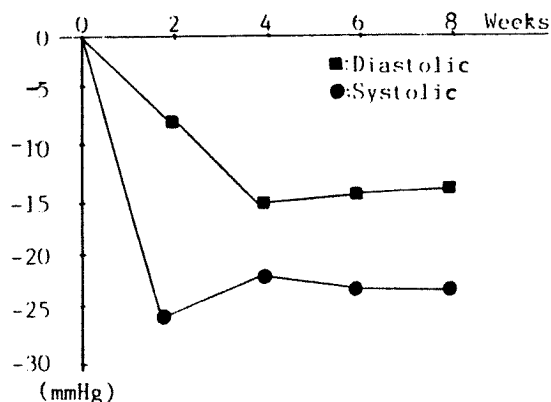


Fig. 3. The changes of the diastolic and systolic pressures after the administration of nicardipine in the patients with essential hypertension.

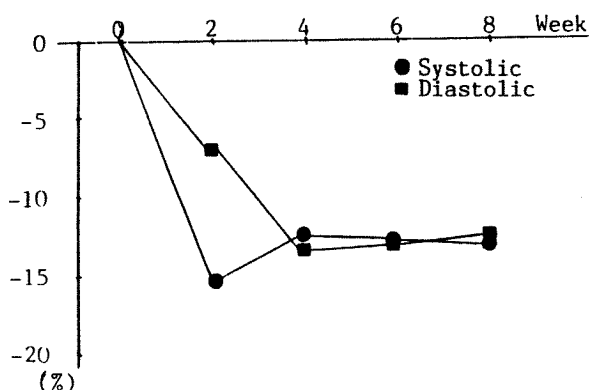


Fig. 4. Percent changes of the systolic and diastolic blood pressures after nicardipine.

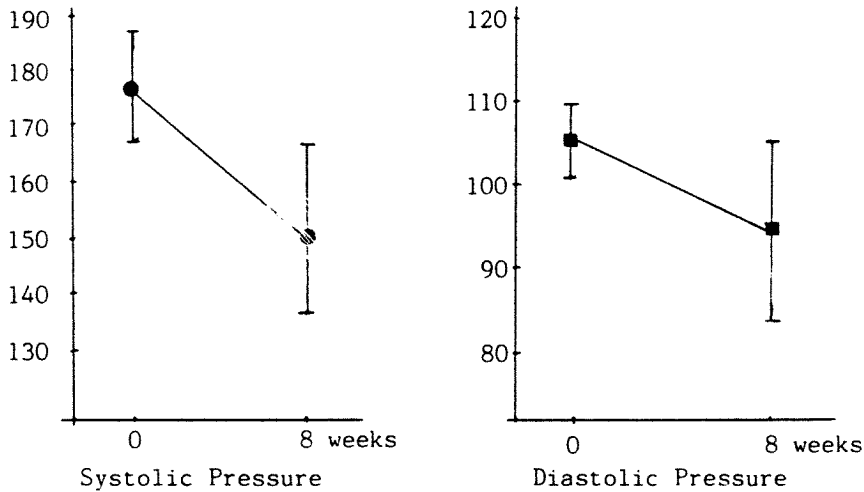


Fig. 5. Blood pressure lowering effect of nifedipine in the patients with moderate hypertension ( $100 < \text{diastolic pressure} < 114$ , pressure in mmHg).

3) 확장기 혈압이 100-114mmHg인 중등도 고혈압에는 8주간 추적된 경우가 14예였으며 그중 12예에서 수축기 및 확장기 혈압이 효과적으로 강압되어 유효율이 85.7%였다(도 5).

4) 2예의 협심증환자에서는 혈압의 변동은 보이지 않았으나 니트로글리세린을 안써도 흉통발작이 억제되었다.

5) 대부분의 예에서 특기할 만한 부작용은 없었으며 3예에서 안면발열감, 2예에서 변비, 2예에서 경한 두통, 2예에서 오심을 호소하였고 심계항진과 탈력감을 호소한 예가 각 1예씩이었다. 이러한 증상들은 투약을 계속함에 따라 대부분 소실되었고, 안면발열감을 호소하던 1예에서는 Nicar-

dipine 중단후 증상이 없어졌다(표 3).

## 고 안

1-4-Dihydropyridine 유도체들은 1882년 Hantzsch가 pyridine 합성과정에서 합성하였으나 별다른 약리작용이 없는 것으로 여겨왔다. 그런데 1970년대에 이르러 그 유도체중의 하나인 니페디핀이  $\text{Ca}^{++}$  유입을 억제하여 관상동맥확장효과가 있다고 보고되자 그 유도체의 약리작용에 대한 관심이 고조되었다. 그 이후 니페디핀에 대해서 관상동맥혈류증가<sup>7)</sup>, 관상동맥수축억제<sup>5,6)</sup>, 협심증의 개선<sup>2)</sup> 등에 대한 보고가 있었고 중증 고혈압에 대해서도 유효한 강압효과가 있음이 밝혀졌다<sup>1)</sup>. 이때 니페디핀은 좌심실의 기능을 억제하지 않으며<sup>4)</sup> 오히려 좌심실 후부하의 감소, 심근의 산소요구량 감소, 확장기 기능의 보완, 심구혈을 증가, 심박출량 증가 등의 좌심실의 기능을 개선시키는 효과가 있는 것으로 보고되고 있다<sup>3)</sup>.

염산 니카르디핀도 1-4-Dihydropyridine의 유도체 연구중 발견된 제제인데, 그 유도체들이 갖는 특징으로 알려진  $\text{Ca}^{++}$  유입억제작용, 뇌동맥 확장작용, c-AMP phosphodiesterase 억제작용 등을 가지며 비교적 독성이 적은 것으로 알려졌다. Otomo등<sup>8)</sup>에 의하면 만성기의 뇌졸중환자

Table 3. Complications

Complication	cases
facial flushing	3
constipation	2
mild headache	2
nausea	2
palpitation	1
fatigue	1

85명에게 1일 니카르디핀 30-60mg을 3회 분복 투여한 결과 만족할 만한 증상의 개선을 얻었다고 하며 이는 이 제제의 뇌혈관확장작용에 의한다고 생각되고 있다. 니카르디핀의 강압효과에 대해서도 Nishikawa등<sup>9)</sup>은 30명의 외래환자를 대상으로 1일 60mg을 3회 분복투여하면서 12주 관찰한 결과 투여전에 비해 수축기 혈압은 27mmHg, 확장기 혈압은 14mmHg의 유의한 강압효과를 보였다고 보고하고 있다( $P < 0.01$ ). 이때 부작용으로는 가벼운 구토, 오심, 두중감, 탈력감, 식욕부진, 요통, 두부발열감등이 보고되고 있는데<sup>8,9)</sup>, 요통과 식욕부진을 호소한 환자는 투약중지후 좋아졌으며 다른 부작용은 대증요법으로 개선되었다고 한다. 저자들의 연구에서도 니카르디핀의 강압효과는 투약전에 비해 수축기 혈압이 23mmHg, 확장기 혈압이 11mmHg강압되었고(각각  $P < 0.01$ ), 부작용은 안면발열감, 변비, 요통, 오심, 심계항진, 탈력감 등이 있었으나 대부분 계속 투약하면서 증상이 소실되었고 안면발열감을 호소한 1예에서는 투약을 중지한 후 증상이 소실되었으며 협심증을 호소하였던 2예에서는 투약후 흉통발작이 현저하게 감소됨을 관찰하였다. 또 장기간 항고혈압치료중인 환자에서 혈압의 강하가 만족스럽지 못한 1예에서는 니카르디핀의 추가후에 만성두중감의 소실과 수축기 및 확장기혈압의 감소를 경험하였다. 즉 니카르디핀의 강압효과에 대해서는 Nishikawa등<sup>1)</sup>의 결과와 같이 독자적인 항고혈압제로서의 가능성을 인정할 수 있으며, 한정된 예에서의 경험이지만 병합요법제로도 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 기타 좌심실의 기능에 미치는 효과, 관상동맥에 대한 효과, 장기투여시의 효과 및 타약제와의 병합요법시의 효과에 대해서는 더 많은 예에서의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

1) 염산 니카르디핀(Perdipine®)의 투여후 수축기 혈압은  $169 \pm 16$ mmHg에서  $146 \pm 11$ mmHg로 평균 23mmHg강압되었고( $P < 0.01$ ), 확장기 혈압은 치료전  $104 \pm 10$ mmHg에서  $93 \pm 9$ mmHg로 평균 11mmHg강압되었다( $P < 0.01$ ) (도 1, 2).

2) 강압효과의 유효율은 수축기 혈압에 대한 강압효과는 8주이상 추적된 23예중 저효 13예(56.6%), 유효 5예(21.7%), 경효 1예(4.3%), 무효 4예(17.4%)이었으며 20mmHg이상 강압된 경우는 18예로 78.3%의 유효율을 보였고, 확장기 혈압에 대한 강압효과는 23예중 저효 12예(52.3%), 유효 5예(21.7%), 경효 1예(4.3%), 무효 4예(17.4%)이었으며 20mmHg이상 강압된 경우는 18예로 78.3%의 유효율을 보였고, 확장기 혈압에 대한 강압효과는 23예중 저효 12예(52.3%), 유효 5예(21.7%), 경효 1예(4.3%), 무효 5예(21.7%)이었으며 10mmHg이상 강압된 경우는 17예로 74.0%의 유효율을 보였다.

3) 확장기 혈압이 100-114mmHg인 중등도 고혈압은 14예중 12예(85.7%)에서 수축기 및 확장기 혈압이 효과적으로 강압되었다.

4) 2명의 협심증환자에서는 혈압의 변동이 나타나기전에 니트로글리세린을 안써도 흉통발작이 억제되었다.

5) 대부분 특기할 만한 부작용은 없었으며 7예에서 안면발열감, 변비, 경한 두통, 오심, 심계항진 및 탈력감 등이 관찰되었으나 대개 계속 투약함에 따라 증상이 소실되었고 안면발열감을 호소하던 1예에서는 다른 제제로 바꾼 후 증상이 좋아졌다.

이상의 결과로 보아 니카르디핀은 비교적 부작용이 없이 강압효과가 좋고 협심증 억제효과를 겸비할 수 있는 항고혈압치료제로서 단독 또는 병합요법제로 쓰일 수 있다고 판단된다.

## REFERENCES

- 1) Maurizio DG, Cesar F, Maria TO, Antonio B, Giovanni N and Alvise P: *Short and Long Term Effect of a Calcium-antagonistic Agent (Nifedipine) Combined with Methyl-dopa in the treatment of severe Hypertension Circulation* 61: 913, 1980
- 2) David DW, Pierre T, Jadwiga S and Franz D: *Provocative Testing with Ergonovine to Assess the Efficacy of Treatment with Nifedipine*

- pine, Diltiazem and Verapamil in Variant Angina. *Am J Cardiol* 48: 123, 1981
- 3) Philip AL, Alan JT, Frank RR and Bruton ES: *Acute Hemodynamic Response to Sublingual Nifedipine Dependence in Left Ventricular Function.* *Circulation* 65: 489, 1982
- 4) Beverly HL, Walter JP, William G, Joshua W and Peter FC: *Modification of Abnormal Left Ventricular Diastolic Properties by Nifedipine in patients with Hypertrophic Cardiomyopathy.* *Circulation* 65: 499, 1982
- 5) Elliot A, James M, Sheldon G, Rex M, Melvyn R, Bernard T, Chang SL, Fred H, Stephen A, Nathaniel R, Edward G, Nicholas ZK, Raymond KN and Eugene B: *Nifedipine Therapy for Coronary Artery Spasm.* *J Med* 302: 1269, 1985
- 6) Stephen G, Laurence G, James EM, Gilbert HM and William G: *Prevention by Nifedipine of Abnormal Coronary Vasoconstriction in Patients with Coronary Artery Disease.* *Circulation* 63: 849, 1981
- 7) Heinz JE, Paul RL: *Beneficial Enhancement of Coronary Blood Flow by Nifedipine Comparison with Nitroglycerin and Beta Blocking Agent.* *AM J Med* 71: 658, 1981
- 8) 大友英一: 各種脳血管障害に對する YC-93 の臨床効果 基礎と臨床 - Vol. 13 No. 4 Apr. 79.
- 9) 西川英郎: YC-93 の降壓効果についての 臨床的 検討 基礎と臨床 - Vol. 4 No. 12 Nov. 80
-