

## Nitrendipine 의 강압 효과에 대한 임상적 고찰

국립의료원 내과

이홍순 · 주인종 · 김은식 · 이학중

=ABSTRACT=

### Unical Observation on Antihypertensive Effects of Nitrendipine

Hong Soon Lee, M.D., In Jong Joo, M.D., Eun Sik Kim, M.D.,  
and Hak Choong Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, National Medical Center*

- 1) Daily dose was 10-20mg Q.D. for 12 weeks.
- 2) Mean systolic and diastolic pressure were decreased by 49mmHg (25.9%), and 18mmHg(16.8%) respectively. But there was no significant change in heart rate before and after treatment.
- 3) Systolic and diastolic blood pressure were stably maintained on the whole day.
- 4) There were no significant side effects except two cases of aggravated congestive heart failure and hypertension.
- 5) There were no significant changes on hematologic & biochemical parameters before and after treatment.

**Key Words:** Nitrendipine. Hypertension.

### 서 론

경구용 고혈압 치료제가 개발된 지 30년 이상이 지났으나 아직까지는 이상적인 치료제가 개발되지 못했다.

이에 비교적 부작용이 적고 안전한 약물들이 최근 개발 되었으며 이중 대표적인 약물이 칼슘 길항제로 알려져 있다. 칼슘 길항제는 심근 수축력

감소와 부정맥 치료 효과로 협심증과 부정맥에 주로 사용 되었었으나 최근 강한 말초 혈관확장 효과에 의해 고혈압 치료제로서 개발되기 시작하였다.

칼슘 길항제로는 Verapamil, diltiazem, Nifedipine 등으로 크게 구분이 되는데 이중 dihydropyridine 유도체인 Nifedipine 계열이 가장 강한 말초 혈관 확장 효과가 있어서 최근 고혈압 치료제로 많이 사용되고 있다. 그러나 Nifedipine의 강한강

압효과는 인정 되지만 작용시간이 짧고 5% 정도에서는 심한 두통, 안면 홍조, 현훈등이 나타나 투약 중지가 되는 경우가 있다. 그래서 이를 보완한 약제로 작용시간이 길고 부작용이 적은 Nitrendipine이 개발 되어 강압효과, 혈액학적 변화 및 부작용을 알아보기 위해 국립의료원 내과에 입원한 환자 및 외래 환자를 대상으로 투여 하고 그 결과를 다음과 같이 얻었기에 보고 하는 바이다.

### 관찰 대상 및 방법

관찰 대상은 1986년 11월부터 1987년 4월까지 국립 의료원 내과에서 진료받은 본태성 고혈압 환자 20예로서 남자 12예, 여자 8예이었으며 평균 연령은 55세 이었다 (Table 1). 이들은 최초로 발견된 고혈압 환자이거나 최근 고혈압 치료제를 최소한 1주 이상 투약 중지한 환자 들로 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 환자를 대상으로 좌위에서 30분 이상 안정후 혈압을 측정 하였다.

투약 방법은 Nitrendipine 10~20 mg을 1일 1회 경구 투여 하였으며 입원환자는 4시간마다 혈압을 측정 하였고 외래 환자는 처음 1주, 2주, 4주 8주, 12주에 각각 혈압 및 맥박을 측정 하였으며 혈액학 및 생화학 검사는 약물 투여전과 약물 투여 12주 후에 시행 하였고 심전도 및 흉부 X-선 촬영은 약물 투여전에 시행 하였다.

### 관찰 성적

대상 환자들의 병명 및 투약전 심전도 소견은

Table 1. Age & sex distribution of the patients

| Age / Sex | M  | F | Total |
|-----------|----|---|-------|
| 21 - 30   | 2  | — | 2     |
| 31 - 40   | —  | — | —     |
| 41 - 50   | 1  | 2 | 3     |
| 51 - 60   | 5  | 3 | 8     |
| 61 -      | 4  | 3 | 7     |
| Total     | 12 | 8 | 20    |

Table 2와 같았으며 22예 치료중 2예에서 심부전 악화, 혈압 상승으로 투약 중지 되었고 나머지 20예에서는 성공적으로 투약이 되었다.

Nitrendipine 10~20 mg을 1일 1회 경구투여 하였을 때 수축기 혈압은  $189 \pm 29$  mmHg에서 투여 1주후  $146 \pm 20$  mmHg로 감소하였고 2주후에는  $139 \pm 13$  mmHg로 가장 많이 감소하였으며 ( $p < 0.005$ ) 12주 후에는  $147 \pm 15$  mmHg로 약간 증가하는 경향을 보였다.

이완기 혈압은 치료전  $107 \pm 13$  mmHg에서 1주후  $82 \pm 12$  mmHg로 감소 하였고 2주후에  $79 \pm 7$  mmHg로 가장 많이 감소 하였으며 ( $p < 0.005$ ) 12주

Table 2. Disease profile of the patients

| No | Age / Sex | Disease              | EKG                                 |
|----|-----------|----------------------|-------------------------------------|
| 1  | 73 / F    | IHD, HT              | myo. ischemia                       |
| 2  | 51 / F    | HT                   | LVH                                 |
| 3  | 61 / M    | HT                   | LV strain                           |
| 4  | 49 / F    | IHD, HT              | LVH c strain                        |
| 5  | 72 / M    | IHD, HT              | myo. ischemia                       |
| 6  | 50 / M    | HT                   | myo. ischemia                       |
| 7  | 65 / F    | HT                   | normal                              |
| 8  | 54 / M    | HT                   | LVH. VPB's                          |
| 9  | 72 / M    | IHD, HT              | old myo. infarction, LVH c strain   |
| 10 | 50 / F    | HT                   | normal                              |
| 11 | 28 / M    | HT                   | myo. ischemia                       |
| 12 | 65 / F    | HT                   | myo. ischemia                       |
| 13 | 56 / M    | HT<br>hyperlipidemia | normal                              |
| 14 | 26 / M    | HT                   | normal                              |
| 15 | 56 / F    | IHD, HT              | LVH c strain                        |
| 16 | 51 / M    | HT                   | normal                              |
| 17 | 61 / M    | HT                   | normal                              |
| 18 | 55 / F    | HT                   | complete LBBB                       |
| 19 | 57 / M    | HT                   | AF c aberrancy, old myo. infarction |
| 20 | 55 / M    | HT, DM               | LV strain                           |

IHD : ischemic heart disease

HT : hypertension

DM : diabetes mellitus

LVH : left ventricular hypertrophy

LBBB : left bundle branch block

Table 3. blood pressure & Heart rate changes by nitrendipine

|                  | 0        | 1        | 2        | 4        | 8        | 12 (Weeks) |
|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| Systolic (mmHg)  | 189 ± 29 | 146 ± 20 | 139 ± 13 | 144 ± 18 | 140 ± 16 | 147 ± 15   |
| Diastolic (mmHg) | 107 ± 13 | 82 ± 12  | 79 ± 7   | 83 ± 9   | 82 ± 10  | 86 ± 6     |
| H. R. (/min)     | 80 ± 14  | 82 ± 16  | 79 ± 7   | 80 ± 13  | 80 ± 11  | 83 ± 13    |

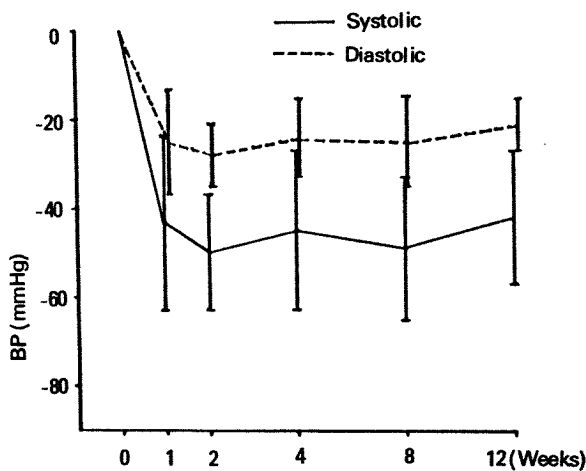


Fig. 1. Blood pressure change by nitrendipine.

후에는  $86 \pm 6$  mmHg로 역시 약간 증가하는 경향을 보였다.

심박수는 치료전  $80 \pm 14$ /min에서 치료 1주후  $82 \pm 16$ /min, 2주후  $79 \pm 7$ /min, ( $p > 0.1$ ) 12주후  $83 \pm 13$ /min로 유의한 차이는 없었다 (Table 3, Fig. 1).

입원환자 5명을 대상으로 투약 2일후 부터 관찰된 1일 혈압 변동은 수축기 혈압이 투여전  $142 \pm 18$  mmHg에서 투여 4시간후  $136 \pm 16$  mmHg, 8시간후  $134 \pm 11$  mmHg로 감소 하였다가 ( $p > 0.05$ ) 투약 20시간후  $143 \pm 18$  mmHg로 증가 하였으나 비교적 일정하게 유지 되었고 이완기 혈압도 투여전  $88 \pm 8$  mmHg에서 투여 4시간후  $85 \pm 11$  mmHg 8시간후  $87 \pm 12$  mmHg, 20시간후  $90 \pm 13$

Table 4. Daily blood pressure changes by nitrendipine

|                  | 0        | 4        | 8        | 12       | 16       | 20 (hrs) |
|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Systolic (mmHg)  | 142 ± 18 | 136 ± 16 | 134 ± 11 | 135 ± 15 | 134 ± 14 | 143 ± 18 |
| Diastolic (mmHg) | 88 ± 8   | 85 ± 11  | 87 ± 12  | 88 ± 14  | 89 ± 13  | 90 ± 13  |

Table 5. Complications

| Complication     | No. |
|------------------|-----|
| Facial flushing  | 2   |
| Mild chest pain  | 2   |
| Dyspnea          | 2   |
| Mild headache    | 1   |
| Palpitation      | 1   |
| Peripheral edema | 1   |

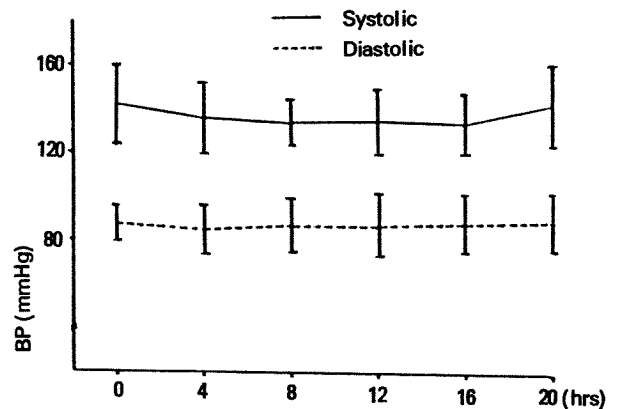


Fig. 2. Daily blood pressure changes by nitrendipine

mmHg로 비교적 일정 하였다 ( $p < 0.1$ ).

Nitrendipine 투여중 나타난 부작용 으로는 상기한 1예의 심부전 악화, 다른 1예의 혈압 상승을 제외하고는 경미한 안면 홍조 2예, 가벼운 흉부 압박감 2예, 호흡 곤란 2예 등이 나타났고 나머지는 Table 5와 같다.

20예 모두에서 관찰된 혈액학 및 생화학 검사중 혈색소, 백혈구수, 혈소판수, 전해질, GOT, GPT

Table 6. Biochemical parameters

|                          | Before       | After        |
|--------------------------|--------------|--------------|
| Cholesterol<br>(mg / dl) | 198<br>± 30  | 203<br>± 40  |
| TG<br>(mg / dl)          | 171<br>± 108 | 176<br>± 105 |
| Uric acid<br>(mg / dl)   | 4.8<br>± 1.0 | 4.5<br>± 0.9 |
| Creatinine<br>(mg / dl)  | 1.2<br>± 0.6 | 1.2<br>± 0.5 |
| Calcium<br>(mEq / l)     | 4.7<br>± 0.5 | 4.6<br>± 0.4 |
| FBS<br>(mg / dl)         | 93<br>± 17   | 85<br>± 21   |

TG : Triglyceride

FBS : Fasting blood sugar

등은 변화가 없었고 Cholesterol 과 TG는 약간 증가된 소견을 보였다. 이외에 뇨산, 뇨소, 칼슘, 혈당, 소변등은 유의한 차이가 없었다.

## 고 안

칼슘이온은 세포막의 흥분과 근 수축에 필수적인 요소이다. 자발적 이거나 전기적 자극에 의한 평활근의 수축은 칼슘이온의 감소나 칼슘이온 길항제에 의해 차단 될수 있는것으로 알려져 있으며 관상 동맥, 뇌 혈관, 신 혈관, 장 혈관등의 평활근은 칼슘 길항제에 상당히 예민한 것으로 알려져 왔다<sup>1)</sup>.

이런 칼슘 길항제의 빠른 효과는 부정맥치료 및 협심증 치료외에 고혈압성 긴급증에서도 사용되었는데<sup>2,3,4,5,6,7)</sup> 고혈압성 긴급증 치료시에는 Nifedipine의 설하 투여로 빠른 흡수와 강한 말초 혈관 확장에 기인하며 이때에 뇌 혈류량 증가 및 다소간의 관상 동맥 혈류량의 증가가 있으리라고 생각 되어진다.

그러나 Nifedipine의 효과는 4~5시간 정도이므로 항 고혈압제로서의 효과를 얻으려면 1일 3~4회를 식후 투여하여야 한다. 이에 최근 Nicardipine이 개발되었으나 역시 1일 3회 투여하여야 한다<sup>8) 9)</sup>.

Nisoldipine은 1일 2회 투여가 가능하며<sup>10)</sup> Nitrendipine은 1일 1회 투여가 가능하다. 이에 저자들은 Nitrendipine을 1일 1회 투여후 수축기 및 이완기 혈압, 맥박수, 1일 혈압 변동, 장기 투여후 혈액학적 변화를 관찰하였다.

Nitrendipine 1일 1회 투여후 수축기 및 이완기 혈압은 투여 2주후 가장 낮은 수준을 보였고 투여 12주 후에는 약간 증가하는 추세를 보여 Henry<sup>11)</sup> 및 Lars<sup>12)</sup> 등과 비슷한 소견을 보였으나 Weber<sup>13)</sup> 등은 내성이 생기지 않는다고 보고하였다.

맥박수는 크게 변하지 않아서 Fouad<sup>14)</sup> 등과 일치하였으나 Ventrà<sup>15)</sup> 등은 Nitrendipine의 말초 혈관 확장에 의한 반사적 심박수 증가와 norepinephrine의 증가를 관찰할수 있었다고 한다.

투여 2일후 부터 관찰된 1일 혈압변동은 비교적 안정되게 나타났는데 biphasic한 excretion으로 인한 긴 반감기 때문이라고 생각 되어진다.

부작용으로 나타난 안면 홍조, 두통, 부종 심계항진등은 Stoepel<sup>16)</sup> 등과 유사하였고 대부분 경미하였으나 1예에서 나타난 심부전 악화는 Olivari, Neil, Bristow<sup>17) 18) 19) 20)</sup> 등이 주장한 심장전도계나 심근 작용보다는 주로 혈관의 평활근에 선택적으로 Nitrendipine이 작용한다는 설과는 상반된 소견을 보였다. 그러나 이 환자에서 심부전 악화는 다른 요인이 작용될수 있으므로 좀더 관찰되어야 할것으로 사료된다.

혈액학적 검사상 혈색소, 백혈구수, 혈소판수, 소변, 간기능 등은 변화가 나타나지 않았고 이외에도 뇨산, 뇨소 및 칼슘농도의 변화가 없어서 통풍환자와 만성 신부전 환자<sup>21)</sup>에서도 비교적 안전하게 사용 될수 있다고 생각되며 TG 및 cholesterol의 경미한 증가는 조금더 장기간 관찰하여 Ferrava<sup>22)</sup> 등이 주장한 혈중 지방질의 무변화와 비교

해 보아야 할 것으로 사료된다.

## 결 론

본태성 고혈압 20예를 대상으로 Nitrendipine을 투여하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) Nitrendipine 10~20 mg을 1일 1회 투여하여 수축기 혈압이 49 mmHg(25.9%), 이완기 혈압이 18 mmHg(16.8%) 감소되었으며 맥박수는 변화가 없었다.

2) 1일 혈압 변동은 수축기가 9 mmHg 이완기가 5 mmHg로 비교적 안정되게 유지되었다.

3) 부작용은 1예의 심부전 악화를 제외하고는 경미하여 특별한 처치가 필요없었다.

4) 혈액학 및 생화학 검사는 변화가 없었다.

## REFERENCES

- 1) Peter H. Stone, Eugene Braunwald: *Principles of internal medicine update 6*, p109 New York, McGraw Hill Book Co 1985
- 2) Nusen Beer Ivan Gallegos, Aaron Cohen, Neal Klein, Edmund Sonnen Blich: *Efficacy of sublingual Nifedipine in the acute treatment of systemic hypertension*, Chest 79: 571, 1981
- 3) O Bertel, D Conen, EW Radu, J Muller, C Dang: *Nifedipine in hypertensive emergencies*, Br Medical J 286:19, 1983
- 4) Ron J, Anderson W Gary Reed: *Treatment of hypertensive urgencies*, Am Heart J 111: 211, 1986
- 5) Olivari MT, Bartorelli C, Polese A: *Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagoist agent*, Circulation 59: 1056, 1979
- 6) Jacob I Haft William E Litterer 3 Do: *Chewing Nifedipine to rapidly treat hypertension*, Arch Intern. Med 144:2357, 1984
- 7) 최석구 · 김면호 · 김남호 · 이종경 · 유원상: 고혈압성 긴급증에 사용된 설하 Nifedipine 의 강압효과. 순환기 15:665, 1985
- 8) 송정상 · 김명식 · 김권삼 · 배종화: *Nicardipine Hydrochloride*의 강압효과에 대한 임상적 고찰. 순환기 15:653, 1985
- 9) 유왕성 · 오병희 · 이명복 · 서정돈 · 이영우: *Nicardipine Hydrochloride*의 강압효과에 대한 임상적 관찰. 순환기 15:659, 1985
- 10) Adam Schneeweiss: *Drug therapy in cardiovascular diseases*, 1st Ed. p 218, Philadelphia, Lea & Febiger, 1986
- 11) Henry R, Black and Nicolas Vlachakis: *Once and Twice Daily Nitrendipine Therapy in Essential Hypertension*, Nitrendipine, 1st Ed, p509, Baltimore-Munich, U & S, 1984
- 12) Lars Oro, Torsten Ryman: *A long term study of the combined antihypertensive action of Nitrendipine and Metoprolol*, Nitrendipine, 1st Ed, p527, Baltimore-Munich, U & S, 1984
- 13) Weber MA, Drayer JI: *The Calcium channel blocker Nitrendipine in single and multiple antihypertensive regimens; preliminary report of a multicenter study*. J Cardiovasc Pharmacol 6 (suppl 7): 1077, 1984
- 14) Fouad FM, Abould-Khair M, Tazari RL: *Herterogeneity of systemic hemodynamic reponse to a new calcium entry blocker*, Nitrendipine, Carfdiovas Pharmacol 4 (suppl 3): 5383, 1982
- 15) Ventura HO: *Immediate hemodynamic effects of a new calcium channel blocking agent in essential hypertension*. Am J Cardiol 51: 783, 1983
- 16) Steopel K Deck K, Corsing C, Ingram C, Vanov SK: *Safety Aspects of long term Nitrendipien therapy*. J Cardiovascular Pharmacol 6(suppl 7): 1963, 1984
- 17) Olivari MT, Levine TB, Cohn JN: *Acute hemodynamic effects of Nitrendipine in chronic co heart failure*. J Cardiovascular Pharmacol 6(suppl 7): 1002, 1984
- 18) Rogart RB: *Nitrendipine binding to two*

- calcium channel subtypes in rat heart. An abstract presented in the 10th scientific meeting: International society of Hypertension, Interlaken, June 17-21, 1984, Abstract No 177
- 19) Neil L: *Direct negative chronotropic effects of some slow calcium channel blocking drugs*, An abstract presented in the 10th scientific meeting: International Society of Hypertension, Interlaken, June, 1984. Abstract No 222
- 20) Bristow MR: *Tissue response selectivity of calcium antagonists is not due to heterogeneity of 3H-Nitrendipine binding sites*, *Br J Pharmacol* 82:309, 1984
- 21) Aronoff G: *Pharmacokinetics of Nitrendipine in patients with Renal failure: comparison to normal subjects*. *J Cardiovascular Pharmacol* 6(suppl 7): 974, 1984
- 22) Ferrava LA, Soro S, Fasano ML: *Effects of Nitrendipine on glucose and lipid serum concentrations*. *Curr Ther Res Clin Exp* 37(4): 614, 1985
-