

## Verapamil(Isoptin®)의 강압 효과에 관한 임상적 고찰

경상대학교 의과대학 내과학교실

서 봉 관 · 이 종 석

=ABSTRACT=

### Clinical Study on Antihypertensive Effect of Verapamil

Bong Kwan Seo, M.D. and Jong Suk Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Gyeongsang National University*

The antihypertensive effect of verapamil, a calcium channel blocker, was studied in 12 cases of essential hypertension (mean age 49, range 24-64). After 6 weeks' administration (80-160mg t.i.d.), the following results were obtained :

1) Before medication, average systolic and diastolic blood pressure was 176.3/108.6mmHg. After completion of therapy, blood pressure fell significantly down to 154.8/94.2mmHg ( $p<0.01$ )

2) Heart rate decreased slightly from average 74.3 per minute prior to medication to 69.3 per minute at the end of study ( $p<0.01$ ).

3) Side effects, among which constipation was most common, were mild and did not compel any patient to discontinue therapy.

In conclusion, verapamil seems to be a safe and effective first-line drug for hypertension along with diuretics or beta blockers.

KEY WORDS : Verapamil · Antihypertensive effect.

## 서 론

1964년 Fleckenstein<sup>1)</sup>이 처음 발견한 이래 calcium channel blocker 들은 주로 관상 동맥 질환의 치료에 이용되어 왔고<sup>2,3)</sup> verapamil은 상 심실성 빈맥에 가장 유효한 약제로 알려져 있으나<sup>4,5)</sup> 고혈압의 치료에 효과적인 약제로서 관심을 끌기 시작한 것은 비교적 최근의 일이다. 경증 혹은 중등도 고혈압의 치료시 소위 stepped care approach 의 first-line-drug 으로서

이노제나 베타 차단제가 가장 흔히 쓰이나 이들 약제도 그 부작용이나 금기 사항 등으로 인하여 투약이 곤란한 경우가 있다. 이들 약제가 가지는 단점을 부분적으로 해결해 줄 수 있는 약물로서 최근 calcium channel blocker<sup>8-10)</sup>의 임상적 적용이 많이 시도되고 있다. Calcium channel blocker 의 강압기전은 주로 말초 혈관 확장에 의한 혈관 저항 감소로 설명되고 있으며<sup>11)</sup>, natriuretic action 이 있어서 hydralazine과 같은 혈관 확장제의 문제점인 수분 및 염분의 저류를 수반하지 않는다고 하며<sup>12,13)</sup>, 특히 vera-

pamil 은 교감 신경계를 자극하지 않아 hydralazine 이나 minoxidil의 문제점인 reflex tachycardia을 유발하지 않는 장점이 있다<sup>14)</sup>, Verapamil은 여러 보고들<sup>15-21)</sup>에 의하면 베타 차단제과 거의 비슷한 강압 효과를 나타낸다고 한다. 따라서 본 연구는 verapamil의 강압효과 및 부작용을 관찰하여 first-line drug으로서 적합한가 알아보고자 시행되었으며 그 결과를 보고하고자 한다.

## 관찰 대상 및 방법

1987년 5월 부터 9월까지 본대학 부속병원 내과 외래에서 진료받은 본태성 고혈압 환자 12명 (남자 7명, 여자 5명)을 대상으로 하였다. 대상 환자 선정 방법은 처음 외래 방문 시 확장기 혈압이 90mmHg 이상인 환자들을 두 번 이상 재방문하게 하여 마지막 방문 시의 혈압 (기저 혈압)이 95mmHg 이상인 자를 연구 대상으로 하였다. 2차성 고혈압은 병력청취, 이학적 소견 및 기본적인 임상 검사로써 배제하였다. 관찰을 시작하기 전에 심전도, 흉부 X-선, 기본적 혈액 검사 및 요검사를 시행하였다. 심전도 상 전도 장애가 있거나 임상적으로 심부전이 의심되는 환자는 대상에서 제외하였다. 대상 환자의 평균 연령은 49세(range ; 24-64세), 성별은 남자 7명, 여자 5명이었다(Table 1). 다른 고혈압 약제를 복용하고 있던 환자는 투약 중단 2주 이후에 관찰을 시작하였다. 혈압은 환자를 10분 이상 안정시킨후 좌위에서 수은주혈압계로 측정하였고 수축기 혈압은 Korotkoff phase I, 확장기 혈압은 Korotkoff phase V로 하였다. 대상 환자들에서 verapamil을 1회 80mg씩 1일 3회 투여하기 시작하여 강압 효과가 만족스럽지 않다고 판단되는 환자들은 1회 120-160mg (1일 360-480mg)까지 증량하여 6주간

Table 1. Patient profile

Age	Male	Female
20 - 29	1	
30 - 39	1	1
40 - 49	1	1
50 - 59	4	2
60 - 69		1
Total	7	5

Table 3. Side effects

Side effect	Cases
Constipation	7
Abdominal bloating	3
Epigastric discomfort	1
Headache	1
Dizziness	2
Facial flushing	2
Palpitation	1

투여하였고, 환자들은 매 2주마다 외래를 방문하게 하여 혈압 및 심박동수를 측정하고 부작용에 관해 문진하였다. 투약 후 강압 효과및 심박동수 변화의 유의성 검증은 t-test를 이용하였다.

## 관찰 성적

대상 환자중 부작용으로 투약 중단한 예는 없었으며 투약기간중 수축기 및 확장기 혈압과 심박동수의 변화는 Table 2, Fig. 1, Fig. 2 와 같다. 혈압은 투약후 2주째부터 유의한 감소를 보이기 시작하여 4 주째 더 감소하였고 4주와 6주 사이에는

Table 2. Changes in blood pressure and pulse rate

	Systolic BP (mmHg)	Diastolic BP (mmHg)	Pulse rate(/min)
Before medication	176.3±18.9	108.6± 8.6	74.3±11.8
After 2 weeks	162.7±17.1*	101.6± 8.8*	70.7± 7.7*
After 4 weeks	153.8±14.7*	94.6±12.5*	69.7± 8.3*
After 6 weeks	154.8±11.6*	94.2± 6.8*	69.3±10.3*

(\* : p< 0.01 compared with the value before medication)

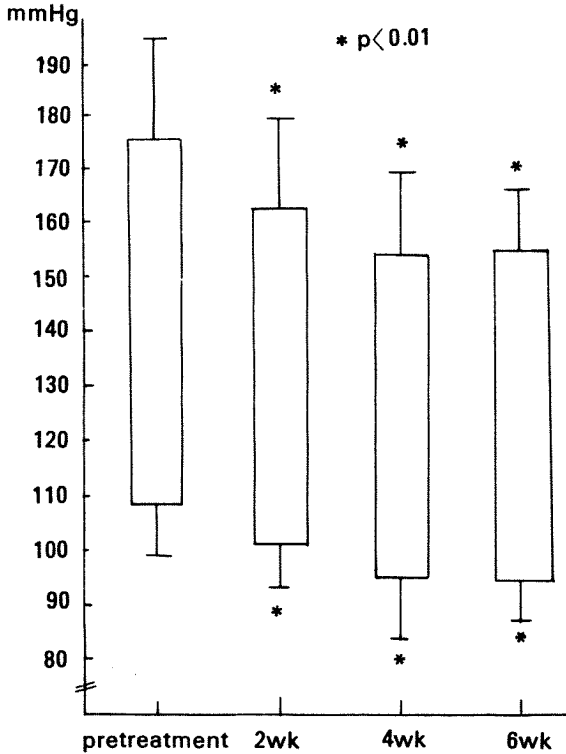


Fig. 1. Changes in blood pressure.

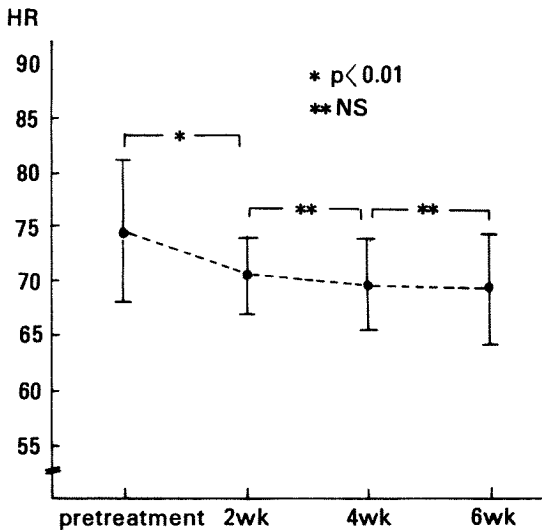


Fig. 2. Changes in heart rate.

큰 변화가 없었다. 심박동수는 투약 2주후 약간의 유의한 감소를 보였으나 이후 큰 변화가 없었다. 부작용은 Table 3 과 같으며, 경한 변비, 복부 팽만감 등의 소화기 증상이 가장 많았고 안면 홍조, 두통, 현기 등도 관찰할 수 있었으나 투약을 계속할 수 없을 정도로 심한 예는 없었다.

## 고 안

본태성 고혈압 환자의 혈압 상승을 야기하는 주된 혈역학적 이상은 말초혈관 저항의 증가이며<sup>22)</sup> 그 이유중 하나는 세포의 calcium ion이 혈관 평활근 세포 내로 유입됨으로써 세포내 calcium ion 농도가 증가하기 때문이라고 한다<sup>23,24)</sup>. Calcium channel blocker (이하 CCB)를 고혈압 치료에 도입하게 된 것은 바로 이러한 가설에 근거를 두고 있으며 여러 보고들<sup>8~10)</sup> 이 CCB의 강압 효과를 입증하고 있다. 고혈압 약물 치료의 stepped care approach에 관해 1984년 제3차 Joint National Committee report<sup>25)</sup> 는 이노제 혹은 베타 차단제를 first-line drug으로 권장하고 있는데 이는 이들 약제가 비교적 부작용이 적고 강압 효과가 좋기 때문이다. 그러나 이노제는 많은 용량을 장기 투여시 고혈당, 저칼륨혈증, uric acid의 상승, 지질 대사의 이상등을 초래할 수 있으며<sup>26,27)</sup>, 베타 차단제는 기관지천식, 인슐린 의존형 당뇨병, 심부전, 말초혈관 질환 등이 있을 경우 상대적 금기라는 제약 받기 때문에 이들 약제를 대신 할수있는 안전하고도 유용한 약제들의 개발이 필요하게 되었는데 최근 converting enzyme inhibitor (이하 CEI)<sup>6,7)</sup>와 CCB가 대표적인 약제로서 임상적으로 시도되고 있다. CCB는 혈관 평활근 세포 내로의 calcium유입을 차단하여 혈관 확장을 일으켜 강압 작용을 나타내며<sup>11)</sup>, CCB 중 verapamil의 항고혈압 약제로서의 효과는 1968년 Hagino<sup>15)</sup>가 보고한 바 있고 이후 nifedipine<sup>28)</sup>과 diltiazem<sup>29)</sup>의 강압 효과도 입증되었다. Singh 등<sup>30)</sup>은 verapamil을 정맥 투여 시, Beer등<sup>31)</sup>은 nifedipine을 설하 투여 시hypertensive crisis에 유효하다고 하였으며, 많은 보고들<sup>16~21)</sup>에 의하면 verapamil이 propranolol로 대표되는 베타 차단제와

거의 동등하거나 약간 더 좋은 강압 효과가 있다고 하는데 본 연구에서도 verapamil 의 단독 투여로 비교적 좋은 결과를 얻었다. Verapamil은 주작용 기전이 혈관 확장 이므로 hydralazine, minoxidil, diazoxide 등과 같은 혈관 확장제와 비슷한 부류 라고 할 수도 있으나, sympathetic activity 나 plasma renin activity 를 증가시키지 않고<sup>32)</sup> natriuretic action 이 있다고 하며<sup>12,13)</sup> 따라서 hydralazine등의 혈관 확장제에서 문제가 되는 reflex tachycardia, 수분 및 염분의 저류 등이 오지 않아 이노제와 베타 차단제와의 병합투여 없이 단독 투여가 가능한 약제라고 할 수 있다. Frishman등<sup>3)</sup>, Escudero등<sup>16)</sup>, Halperin등<sup>17)</sup>은 verapamil 과 propranolol의 비교 연구에서 propranolol 투여후 심박동수의 유의한 감소가 있었으나, verapamil 은 약간의 감소는 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다고 하였는데 본 연구에서는 verapamil 투여 2주후 약간의 유의한 감소가 있었으며 reflex tachycardia가 없었다는 점에서 특히 허혈성 심질환을 수반한 고혈압 고혈압 환자의 치료에 hydralazine 보다 나은 약제로 생각된다. verapamil 은 심전도 상 PR interval 을 지연시킨다고 하는데<sup>17,20)</sup>, 본 연구에서는 심전도 추적 관찰을 하지 않았으나 심한 전도 장애로 인한 증상을 호소하는 환자는 없었다. 일반적으로 베타 차단제와 CEI는 plasma renin activity가 높은 젊은 환자에게, 이노제와 CCB는 plasma renin activity가 낮은 노년층에 효과가 더 현저하다고 하는데<sup>32,33)</sup> 본 연구에서는 예수가 적어 연령에 따른 효과의 차이는 관찰할 수 없었다. Verapamil의 부작용은 변비, 두통, 현기, 안면 홍조, 피부 발진 등이 보고되었는데<sup>16,19)</sup>, 본 연구에서도 비슷한 양상을 보였으며 경한 변비를 호소하는 환자가 가장 많았으나 투약을 중단해야 할 환자는 없었다. 결론적으로 본 연구는 대상 환자수가 적고 관찰 기간이 짧으며 placebo-controlled study 는 아니나 6주간의 단기 투여에서 verapamil이 강압효과가 좋고 부작용이 비교적 경미한 약물임을 알 수 있었다. 그러나 verapamil의 first-line drug으로서 안전성과 유효성은 보다 더 많은 환자를 대상으로 장기적으로 추적 관찰을 요한다고 생각된다.

## 결 론

본태성 고혈압 환자 12례를 대상으로 verapamil (Isoptin®)을 1일 240-480mg씩 6주간 단기 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 수축기 및 말 확장기 혈압은 verapamil 투여 전 평균 176.3/108.6mmHg 에서 투여 후 평균 154.8/94.2mmHg로 유의한 감소를 보였다( $p < 0.01$ ).

2) 심 박동수의 변화는 verapamil 투여 전 분당 평균 74.3회, 투여 후 69.3회로 약간의 유의한 감소를 보였다( $p < 0.01$ ).

3) 투여 기간중 나타난 부작용으로는 변비가 가장 많았고 그 외 두통, 현기, 안면 홍조 등이 있었으나 부작용으로 투약을 중단한 예는 없었다.

이상의 결과로 verapamil 은 이노제나 베타 차단제 혹은 converting enzyme inhibitor 등과 함께 고혈압 치료의 first-line drug으로 시도해 볼 수 있는 약제라고 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Fleckenstein A : *Die Bedeutung der energiereichen phosphate für kontraktilität und tonus des myokards. Verh Dtsch Ges Inn Med* 70 : Suppl : 81-91, 1964
- 2) Johnson SM, Mauritsen DR, Corbett JR, Woodward W, Willerson J, Hills LD : *Double-blind randomized, placebo-controlled comparison of propranolol and verapamil in the treatment of patients with stable angina pectoris. Am J Med* 71 : 443-451, 1981
- 3) Frishman WH, Klein NA, Strom J : *Superiority of verapamil to propranolol in stable angina pectoris : a double-blind randomized crossover trial. Circulation* 65 : Suppl 1 : 1-152~1-159, 1982
- 4) Krikler D, Spurrell RAJ : *Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia : Postgrad Med J* 50 : 447-453, 1974
- 5) Sung RJ, Eiser B, Mc Allister RG : *Intravenous*

- verapamil for termination of reentrant supraventricular tachycardias. *Ann Intern Med* 93 : 682-689, 1980
- 6) Zweifler AJ, Julius S, Nicholls MG : Efficacy of an oral angiotensin converting enzyme inhibitor (Captopril) in severe hypertension. *Arch Intern Med* 141 : 907-910, 1981
  - 7) Jenkins AC, Dreslinski GR, Tadros SS, Groel JT, Fand R, Herczeg SA : Captopril in hypertension : Seven years later. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 : Suppl 96-101, 1985
  - 8) Pederson OL : Does verapamil have a clinically significant antihypertensive effect ? *Eur J Clin Pharmacol* 13 : 21-24, 1978
  - 9) Leary WP, Asmal AC : Treatment of hypertension with verapamil. *Curr Ther Res* 25 : 747-752, 1979
  - 10) Gould BA, Mann S, Kieso H, Bala Subramanian V, Raftery EB : The 24 hour ambulatory blood pressure profile with verapamil. *Circulation* 65 : 22-27, 1982
  - 11) Cohn JN : Calcium, vascular smooth muscle, and calcium entry blockers in hypertension. *Ann Intern Med* 98 (pt 2) : 806-809, 1983
  - 12) Zanchetti A, Leonetti G : Natriuretic effect of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 : Suppl 4 : S33-S37, 1985
  - 13) Leonetti G, Zanchetti A : Renal effects of calcium antagonists in hypertensive patients. *J Hypertension* 3 : Suppl 3 : S537-S541, 1985
  - 14) Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Romanelli G, Castellans M, Beschi M, Corea L, Muiesan G : Similarities and differences in the antihypertensive effect of two calcium antagonist drugs, verapamil and nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 7 : 916-924, 1986
  - 15) Hagino K : Application of iproveratril in the pharmacotherapy of hypertension. *Jpn J Clin Exp Med* 45 : 208, 1968
  - 16) Escudero J, Hernandez H, Martinez F : Comparative study of the antihypertensive effect of verapamil and atenolol. *Am J Cardiol* 57 : 54D-58D, 1986
  - 17) Haperin AK, Gross KM, Rogers JF, Cubeddu LX : Verapamil and propranolol in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 36 : 750-758, 1984
  - 18) Doyle AE : Comparison of beta-adrenoceptor blockers and calcium antagonists in hypertension. *Hypertension* 5(Suppl II) : II-103-II-108, 1983
  - 19) Singh BN, Rebanal P, Piontek M, Nademanee K : Calcium antagonists and beta blockers in the control of mild to moderate systemic hypertension, with particular reference to verapamil and propranolol. *Am J Cardiol* 57 : 99D-105D, 1986
  - 20) Cubeddu LX, Aranda J, Singh B, Klein M, Brachfeld J, Freis E, Roman J, Eades T : A comparison of verapamil and propranolol for the initial treatment of hypertension. *JAMA* 256 : 2214-2221, 1986
  - 21) Frishman WH, Klein NA, Klein P, Strom JA, Tawil R, Strair R, Wong B, Roth S, Lejemtel TH, Pollack S, Sonnenblick EH : Comparison of oral propranolol and verapamil for combined systemic hypertension and angina pectoris. *Am J Cardiol* 50 : 1164-1172, 1982
  - 22) Conway J : Hemodynamic aspects of essential hypertension in humans. *Physiol Rev* 61 : 617, 1984
  - 23) Blaustin MP : Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension. A reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 232 : C165, 1977
  - 24) Buhler FR, Bolle P, Hulthson UL : Calcium influx dependent vasoconstrictor mechanisms in essential hypertension. In Oppie LH, editor : Calcium antagonist and cardiovascular disease. p 313-322, New York, Raven Press, 1984
  - 25) Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : *Arch Intern Med* 144 : 1045, 1984
  - 26) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents : Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension : I. Results of short-term titration with emphasis on racial diffe-

- rences in response. *JAMA* 248 : 22-29, 1982
- 27) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents : *Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension : II. Results of long-term therapy. JAMA* 248 : 2004-2011, 1982
  - 28) Olivari MT, Bartorelli G, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi P, Guazzi M : *Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium-antagonistic agent. Circulation* 59 : 1056-1062, 1979
  - 29) Inonye IK, Massie BM, Benowitz N, Simpson P, Loge D : *Antihypertensive therapy with diltiazem and comparison with hydrochlorothiazide. Am J Cardiol* 53 : 1588, 1984
  - 30) Singh BN, Roche AHG : *Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease. Am Heart J* 94 : 593-599, 1977
  - 31) Beer N, Gallegos I, Cohen A, Klein N, Sonnenblick EH, Frishman W : *Efficacy of sublingual nifedipine in the acute treatment of systemic hypertension. Chest* 79 : 571-574, 1981
  - 32) Buhler FR, Hulthen VL, Kiowski W : *The place of calcium antagonist verapamil in hypertensive therapy. J Cardiovasc Pharmacol* 4 : Suppl 350-357, 1982
  - 33) Erne P, Bolli P, Bertel O : *Factors influencing the hypotensive effects of calcium antagonists. Hypertension* 5 : II 97-102, 1983
-