

본태성 고혈압 환자에 대한 Manidipine의 강압효과 및 안전성에 관한 연구

경희대학교 의과대학 내과학교실

이원호 · 이무열 · 손경환 · 강홍선 · 조정휘

김권삼 · 김명식 · 송정상 · 배종화

= Abstract =

Antihypertensive Effects and Safety of Manidipine in Patients with Essential Hypertension

Won-Ho Lee, M.D., Moo-Yeol Lee, M.D., Kyung-Hwan Son, M.D.,
Heung-Sun Kang, M.D., Chung-Whee Choue, M.D., Kwon-Sam Kim, M.D.,
Myung-Shick Kim, M.D., Jung-Sang Song, M.D., Jong-Hoa Bae, M.D.
*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University,
Seoul, Korea*

Background : Calcium antagonists are highly effective agents for lowering high blood pressure and play a very important role in the treatment of patient with ischemic heart disease and various other cardiovascular disorder. Manidipine, a dihydropyridine-type calcium channel blocker, is a potent relaxant of the arteriolar smooth muscle. We studied this new calcium channel blocker to evaluated the efficacy and safety in patients with essential hypertension.

Methods : Twenty patients(ten women and ten men ; range of age, 30 - 66 years old) with mild-to-moderate essential hypertension were enrolled in this study. After a placebo run-in phase of two weeks duration, 5mg - 20mg manidipine once daily orally was administered for eight weeks.

Results :

1) At the end of 8 weeks of manidipine therapy, systolic and diastolic blood pressure were significantly reduced from $160.1 \pm 11.8/105.5 \pm 5.1$ mmHg in sitting, $160.1 \pm 12.1/104.5 \pm 5.4$ mmHg in supine, $157.1 \pm 17.0/104.1 \pm 5.3$ mmHg in standing to $128.4 \pm 10.1/85.2 \pm 5.7$ mmHg in sitting, $129.1 \pm 10.2/84.2 \pm 5.9$ mmHg in supine, $128.1 \pm 12.8/86.7 \pm 5.9$ mmHg in standing ($p < 0.01$).

2) The pulse rate did not change significantly.

3) The reduction of mean systolic and diastolic blood pressure at the end of 8 weeks were $31.5 \pm 14.5/20.3 \pm 7.4$ mmHg in sitting.

4) There was no serious side effect except mild symptom, mild headache(6 case, 30%) and facial flushing(1 case, 5%).

Conclusion : These results indicate study indicates that manidipine is an effective and safe an-

tihypertensive agent in the treatment of mild and moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Hypertension · Calcium channel blocker · Manidipine.

서 론

고혈압 치료의 목적은 혈압은 정상으로 조절하여 안락한 생활을 영위토록 하게 하고 뇌졸중, 심부전, 신부전등의 합병증의 발생을 예방하는데 있다. 최근 우리 나라에서도 서구화되면서 고혈압을 비롯한 여러 심혈관계 질환의 유병률 및 사망률이 높아지고 있으며 이로 인한 개인 및 사회의 경제적 손실도 상당히 증가되고 있는 추세이다. 고혈압은 기타 다른 심혈관계질환의 가장 중요한 기본 원인이 되는 질환이므로 이들 심혈관계 질환 발생을 억제하기 위해 고혈압이 진단되면 철저한 혈압 관리를 해야 한다.

고혈압 환자들은 거의 일생 동안 혈압 강하제를 복용하며 생활해야 하므로 약제 복용이 중단되지 않도록 하기 위하여 복용하기 편리하고, 강압 효과가 뛰어나며 부작용이 없는 약제들이 계속 개발되고 있다. 수 많은 종류의 항고혈압제가 사용되고 있는데 그 중에서도 칼슘길항제는 신속하고 뛰어난 강압효과를 보이며 비교적 부작용이 적으므로 고혈압 치료의 1차 약제로 선택되고 있다.

염산 마니니핀(Manidipine HCl)은 디하이드로피리딘계의 지속성의 칼슘길항제로(Fig. 1), 심기능의 억제는 미약한 대신 혈관 근육에 선택적으로 작용하며 말초혈관을 강력하게 확장시키고, 특히 신장의 혈관계에 작용하며 노르에피네프린이나 안지오텐신 II에 의한 신혈관의 수축을 억제하며 뇨중 나트륨 배설 증가 및 이뇨작용을 촉진시키는 것으로 알려져 있다¹⁻⁴⁾.

또한 이 약제는 허혈성 뇌질환을 예방하는 효과 및 뇌와 신장의 혈관 손상이 진행되는 것을 방지하는 작용도 있어 뇌경색이나⁵⁾ 신부전등의 혈관계의 합병증이 동반된

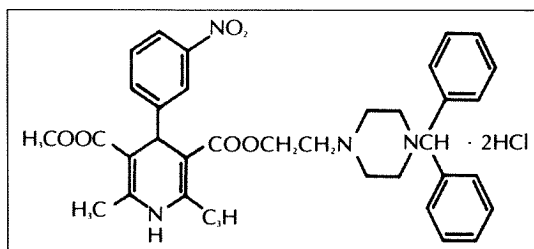


Fig. 1. Chemical structure of manidipine hydrochloride.

고혈압 환자의 치료제로 추천되고 있으며⁶⁾ 본태성 고혈압 환자에서도 혈압 강하효과가 강력하고 혈관 합병증 예방에도 효과가 있을 것으로 사료된다. 그래서 저자들은 경도 내지 중등도의 본태성 고혈압 환자의 치료에 있어 염산 마니니핀 단독 요법의 항고혈압효과 및 안전성을 평가하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1993년 3월부터 11월까지 경희의료원 내과 외래에서 진료한 경증 및 중등도의 본태성 고혈압 환자중 임상실험에 동의한 20예를 대상으로 하였다. 남자 10예, 여자 10예였고 이들의 평균 연령은 50.4 ± 10.3 세였다(30~66세).

연구 대상의 선정 기준은 WHO 기준(1978)의 Stage I 및 II의 고혈압과 심각한 기관 장애가 없는 Stage III 고혈압 환자로 2주간의 위약 시험 기간 중 최종 2회 실시한 혈압 측정에서 좌위시의 혈압이 160/95mmHg 이상인 30세에서 60세 사이의 환자를 대상으로 하였다. 중증의 본태성 고혈압 환자(확장기 혈압이 120mmHg 이상), 6개월 이내에 심근경색증 또는 뇌졸중의 기왕력이 있는 환자, 중증의 기관 장애로 인해 시험에 부적당한 환자, 심방세동이나 중증의 부정맥 또는 방실차단 환자, 심부전 환자, 알러지 또는 약물 과민성의 병력이 있는 환자, 임신부 또는 임신이 예상되는 환자 등은 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

선정된 환자들에게 2주동안 1일 1회 아침 식사후 1정의 마니니핀 위약을 투여하고 이 기간중 2회(-2, 0주) 또는 그 이상 혈압 맥박을 측정하고 그후로 8주간 마니니핀을 투여하였다. 마니니핀 투여는 1일 1회 5mg으로 시작하였고, 2주 간격으로 혈압 및 맥박을 측정하여 혈압이 수축기 150mmHg, 확장기 90mmHg 미만으로 낮아지지 않은 경우나, 약물투여시 혈압이 투여전 혈압에 비해 수축기 20mmHg, 확장기 10mmHg(평균혈압은 13mmHg) 이상 낮아지지 않은 경우에는 투여 용량을 증량하였다. 약물의 증량은 2주 간격으로 10mg 1일 1회, 20mg 1일 1회

순으로 단계적으로 증량하였다. 약물 투여 도중에 혈압이 극도로 떨어지거나 어떤 부작용 혹은 합병증 및 우발적인 질환이 발생하였을 경우에는 시험 약물을 감량하거나 중단하였다. 약물 투여 기간 중에는 혈압에 영향을 미칠 수 있는 약제의 사용을 중단하였다. 피검자들은 시험기간중 매 2주마다 오전에 방문하여 좌위에서 혈압을 측정하였다. 위약시험기간 말기와 치료기간 말기에 좌위 및 와위와 기립시의 혈압도 측정하였다. 혈압의 측정은 3회 반복하여 평균을 취하였다. 마니디핀 투약 중에 내원시마다 문진을 통하여 새로이 나타난 신체 증상 및 부작용이 발생과 약물 복용상태를 점검하였다. 마니디핀 투여 전과 임상시험 완료시에 CBC, 생화학 검사등 혈액 검사와 소변 검사를 실시하여 이상 유무를 확인하였다.

강압 효과의 판정은 수축기와 이완기 혈압이 각각 150mmHg, 90mmHg 미만으로 감소 혹은 수축기 20mmHg, 이완기 10mmHg 이상의 감소가 있는 경우로 하였다. 혈압과 맥박은 student t-test를 이용 통계 처리하여 분석하였다.

결 과

대상 환자는 20명(남자 10명, 여자 10명)이었고 연령은 30대 3명, 40대 3명, 50대 9명, 60대 5명이었다(Table 1). 대상 환자 중 1명은 6주 이후엔 추적이 불가능하여 임상 시험을 완료하지 못하였지만 마니디핀 투약 4주에 혈압이 150/90mmHg 미만으로 하강한 환자였으며 6주까지의 혈압 분석에는 포함시켰다. 대상 환자들의 고혈압

Table 1. Age and sex distribution

| AGE | Male | Female | Total(%) |
|----------|---------|---------|----------|
| 30 - 39 | 3 | 0 | 3(15) |
| 40 - 49 | 2 | 1 | 3(15) |
| 50 - 59 | 4 | 5 | 9(45) |
| 60 - 69 | 1 | 4 | 5(25) |
| Total(%) | 10(50%) | 10(50%) | 20(100) |

Table 4. Effects on the sitting BP and heart during manidipine therapy

| | Baseline | Manidipine therapy | | | |
|-----------|--------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|
| | 0 | 2 wk | 4 wk | 6 wk | 8 wk |
| SBP(mmHg) | 116.1 ± 11.8 | 139.9 ± 13.6* | 130.3 ± 9.4* | 131.8 ± 11.3* | 128.4 ± 10.1* |
| DBP(mmHg) | 105.5 ± 5.1 | 91.1 ± 7.0* | 85.9 ± 4.7* | 85.5 ± 4.6* | 85.2 ± 5.7* |
| HR/min | 73.8 ± 9.6 | 69.4 ± 8.1 | 71.5 ± 10.9* | 69.9 ± 8.7 | 70.7 ± 6.9 |

SBP : Systolic Blood Pressure

HR : Heart rate

DBP : Diastolic Blood Pressure

* : P-value < 0.01 vs. baseline

유병기간은 10년 이상이었던 환자가 4명, 5~9년이 4명, 1~4년 사이가 7명, 1년 이하가 3명이었다(Table 2). 좌위에서 확장기 혈압을 기준으로 분류한 대상 환자의 고혈압 정도는 중증 1명, 중등도가 10명, 경도가 9명이었다(Table 3). 대상 환자의 투약전 기저혈압은 좌위에서 수축기 160.1 ± 11.8mmHg, 확장기 105.5 ± 5.1mmHg 였으며, 투약 시작 2주후는 각각 139.9 ± 7.0mmHg, 4주후 각각 130.3 ± 9.4mmHg, 85.9 ± 4.7mmHg, 6주후 각각 131.9 ± 11.3mmHg, 85.5 ± 4.6mmHg, 8주후 각각 128.4 ± 10.1mmHg, 84.2 ± 5.9mmHg으로 투약후 2주, 4주, 6주, 8주의 수축기 및 확장기 혈압 모두 기초 혈압에 비해 통계학적으로 의미있게 강아되는 소견을 보였다($p < 0.01$)(Table 4, Fig. 2). 기립시의 혈압도 수축기 157.1 ± 17.0mmHg, 확장기 104.1 ± 5.3mmHg에서 8주후엔 각각 128.1 ± 12.8mmHg 및 86.7 ± 5.9mmHg로 의미있는 강압 효과를 보였다($p < 0.01$). 맥박은 투약 전후 차이가 없었다(Table 4). 8주후 측정된 좌위에서 수축기 혈압은

Table 2. Duration of hypertension

| Duration category | Number of patients |
|-------------------|--------------------|
| Less than 1 year | 3(15%) |
| 1 - 4 year | 7(35%) |
| 5 - 9 year | 4(20%) |
| More than 10 year | 4(20%) |
| Unknown | 2(10%) |
| Total | 20(100%) |

Table 3. Baseline severity of hypertension based on sitting DBP

| Severity | DBP(mmHg) | Male | Female | Total(%) |
|----------|-----------|------|--------|----------|
| Mild | 90 - 94 | 0 | 0 | 0 |
| | 95 - 104 | 5 | 4 | 9(45) |
| Moderate | 105 - 114 | 4 | 6 | 10(50) |
| Severe | ≥ 115 | 1 | 0 | 1(5) |
| Total | | 10 | 10 | 20(100) |

DBP : Diastolic Blood Pressure

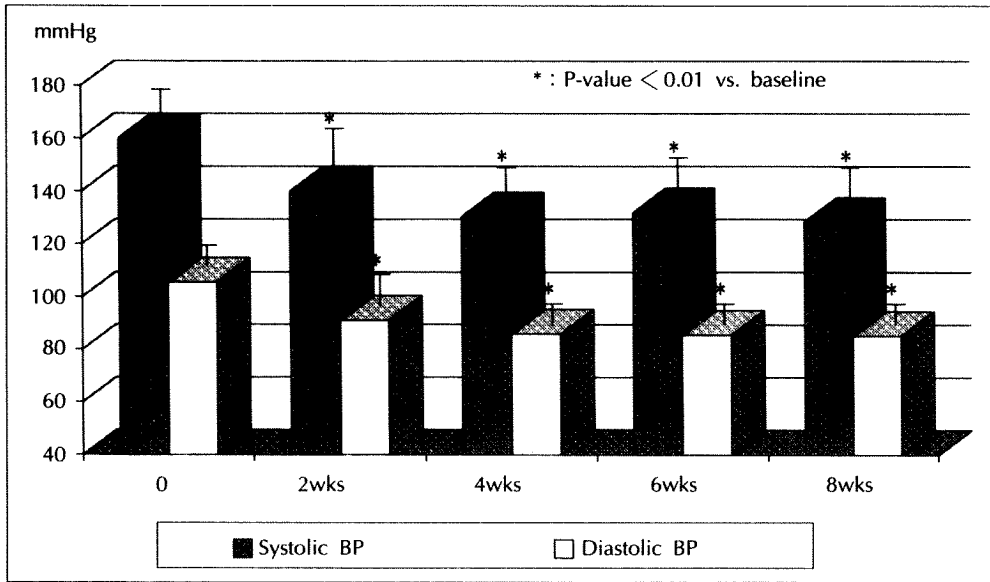


Fig. 2. Change of sitting blood pressure during manidipine therapy.

Table 5. Efficacy of manidipine therapy

| | Baseline | Manidipine therapy | | | |
|---------------------------|----------|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| | 0 | 2 wk | 4 wk | 6 wk | 8 wk |
| DBP < 90mmHg | 0/20 | 5/20(25.0%) | 13/20(65.0%) | 15/20(75.0%) | 15/19(78.9%) |
| Reduction of DBP ≥ 10mmHg | | 14/20(70.0%) | 19/20(95.0%) | 20/20(100%) | 18/19(94.7%) |

DBP : Diastolic Blood Pressure

모든 환자에서 140mmHg 미만이었으며, 확장기 혈압은 19예중 15예에서 90mmHg 미만으로 하강하였다. 좌위에 서 확장기 혈압이 90mmHg 미만으로 정상화되는 비율은 2주후에는 25%, 4주후에 65%, 6주후 75%, 8주후에 78.9%이었다. 확장기 혈압이 강압되는 정도는 20.5 ± 7.4 mmHg(31~6mmHg)로 1예를 제외하곤 모두 8주후에 확장기 혈압이 기저혈압에 비해 10mmHg이상 감소하였다(Table 5). 마니디핀의 용량은 20예중 6예에서 용량을 증량시키지 않고 8주까지 5mg만 사용하였고 13예는 투여 4주후 10mg로 증량하였으며 이중 2예는 6주후부터 20mg으로 증량하였다. 20mmHg로 증량한 2예중 1예는 8주의 확장기 혈압이 94mmHg로 여전히 상승되어 있었고 기저 확장기 혈압에 비해서도 6mmHg 정도만 감소한 결과를 보였다.

약물 투여 기간 중에 나타난 부작용은 경한 두통 6예(30%), 안면 홍조 1예(5%)였고 투약을 중단할 정도로 심한 증상을 없었으며 안면 홍조는 곧 없어졌으나, 경한 두통은 2예에서 지속되었다. 그 외에 특이한 부작용은 발견되지 않았으며 임상 시험 전후에 실시한 각종 임상 병리

검사에서도 이상 소견은 없었다.

고 찰

고혈압 치료에 있어서 칼슘 길항제는 다른 기전의 항고혈압제들에 비해 부작용도 적고 강압 효과도 뛰어나다고 알려져 있다⁷⁾ 현재 고혈압 치료의 일차 약제로 추천되고 있다⁸⁾. 또한 여러 장기에 대해 칼슘 길항제가 보호적인 효과를 보인다고 알려져 있는데 심장에서는 심근 경색의 재발을 방지하고(베라파밀, 딜티아젬), 뇌에서는 지주막하출혈시 신경학적 손상이 진행되는 것을 방지하며(니모디핀), 편두통을 예방하는 효과도 있고(플루나리진), 혈관에서는 동맥경화를 억제하는 효과가 있으며(이스라피딘, 라시디핀), 신장에서는 사구체 전 단계의 혈관에서 혈관 수축을 억제하는 효과가 있어 조영제라든가 사이클로스포린 등에 의해 유발되는 신장 손상을 억제할 수 있다고(베라파밀, 딜티아젬, 니트렌디핀) 알려져 있다⁹⁾.

칼슘 길항제는 화학적 구조에 따라 디하이드로피리딘계(니페디핀, 니트렌디핀, 이스라피딘 등), 페닐알킬라민계

(베라파밀), 벤조타아제핀계(딜타아젠펜)로 구분된다. 이들 그룹별로 혈관 선택성이 있어 페닐알킬라민이나 벤조타아제핀 계열의 약물은 심기능 억제도 유발하지만 디하이드로피리딘 계열은 심장보다는 혈관에 주로 영향을 주는 것으로 밝혀져 있다¹¹⁾. 그러므로 특히 좌심실의 기능이 저하된 환자들에 있어서 심장 기능을 저하시키지 않고 혈관에만 선택적으로 작용해서 강압 효과를 나타내는 디하이드로피리딘계통의 약물을 사용하는 것이 효과적으로 알려져 있다¹¹⁾.

대부분의 칼슘 길항제는 작용 기간이 짧아 하루에 여러 차례 투약하는 것이 요구되었지만 장기간 작용하는 새로운 화합물들이 개발되어 하루에 1회 투여로 항고혈압효과를 지속적으로 볼 수 있게 되었다.

마니디핀은 지속 시간이 긴 항고혈압효과를 가진 새로이 개발된 디하이드로피리딘계의 칼슘길항제로¹²⁾ 하루 한 차례 투여해도 지속적으로 항고혈압효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다¹³⁾. 마니디핀은 세동맥혈관을 강력하게 확장시켜 항고혈압효과를 나타내는데, 선택적으로 또한 장기간 지속해서 혈관 평활근으로의 칼슘 유입을 억제한다고 알려져 있다^{2,14)}. 동맥 혈관에 직접 작용해서 혈관을 확장시키는 기전 이외에 마니디핀의 혈압 강하의 기전들로 교감 신경계 억제, 혈관의 노르에피네프린에 대한 반응 감소, 이뇨와 나트륨 배설 촉진, 안지오텐신 II에 의한 알도스테론 분비 억제 등의 기전이 있다고 보고되고 있다¹⁵⁾. 토끼의 대동맥이나 쥐의 관상동맥 같은 큰 동맥에선 마니디핀의 칼슘 길항작용이 니페디핀이나 니카르디핀에 비하여 강력하지 않지만 신장의 혈관계에선 니페디핀보다 강력하게 작용하는 것으로 알려져 있으며^{16,17)}, 마니디핀은 신장 기능이 약간 저하되어 있는(혈청 크레아티닌 3.0mg/dl 이하인 환자군) 고혈압 환자에서 신기능의 악화를 초래하지 않고 혈압 강하를 볼 수 있다고 보고되고 있다⁶⁾.

저자들의 임상 시험 결과에서 보면 마니디핀을 투여하여 통계학적으로 의미있는 수축기 및 확장기 혈압의 하강을 관찰하였고 이는 Onoyama, Kaneko, Ogihara 등의 보고와 동일한 결과이며 투약 2주후부터 유의성있는 혈압의 하강을 보인 것도 유사하였다¹⁸⁻²⁰⁾.

저자들의 연구에서는 치료후 확장기 혈압이 90mmHg 미만으로 하강한 예가 15명(78.9%), 10mmHg 이상 하강한 예가 18명(94.7%)으로 이는 다른 보고들¹⁸⁻²⁰⁾에 비해 더 좋은 결과였다. 맥박수는 다른 보고들과 마찬가지로 투약 전후에 차이가 관찰되지 않아 동방 및 방실 결절에

대한 작용은 없는 것으로 생각된다. 그 외에 신기능이나 혈중지질에 대한 영향도 다른 조사²⁰⁾와 마찬가지로 없는 것으로 조사되었다.

마니디핀 투여 후 나타나는 부작용의 발생은 본 조사에 있어서는 경한 두통(30%), 안면 홍조(5%)였고 약물 투여를 중단시킬 정도의 큰 부작용은 없었다.

이상의 임상 연구 결과로 마니디핀 단독 경구 투여로 본태성 고혈압 환자에서 부작용이나 합병증 없이 우수한 강압 효과를 보았다. 추후 심부전이나 신부전 환자에서도 합병증이나 부작용이 없이 사용할 수 있는지에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경 :

마니디핀은 심기능 및 신기능에는 악영향 없이 선택적으로 말초 혈관을 확장시켜 강압 효과를 나타내는 디하이드로피리딘계의 칼슘 길항제로 특히 신장 기능이 저하된 고혈압 환자에서 안전하게 사용할 수 있는 약물로 알려져 있다.

저자들은 본태성 고혈압 환자에 대한 마니디핀의 강압 효과 및 안전성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

본태성 고혈압 환자 20예를 대상으로 2주간의 위약 투여후 마니디핀을 1일 1회 5mg 복용하며 경우에 따라 2주간격으로 10mg씩 증량하고 최고 1일 20mg까지 증량하여 8주간 투여하고 다음과 같은 성적을 얻었다.

결 과 :

1) 대상 환자 20명중 1명은 6주 이후엔 추적이 불가능하여 임상실험을 완료하지 못하였지만 6주까지의 혈압 분석에는 포함시켰다.

2) 투약전 기저 혈압은 좌위에선 수축기/확장기 160.1±11.8mmHg/105.5±5.1mmHg 였으며 8주후 각각 128.4±10.1mmHg/85.2±5.7mmHg로 수축기 31.5±14.4mmHg, 확장기 20.5±7.4mmHg씩 감소하였고, 와위에선 투약전 혈압이 160.1±12.1mmHg/104.5±5.4mmHg, 8주후엔 129.1±10.2mmHg/84.2±5.9mmHg로 평균 수축기 31.1±12.9mmHg, 확장기 20.2±7.8mmHg 감소하였으며, 기립시 혈압은 157.1±17.0mmHg/104.1±5.3mmHg에서 8주후 128.1±12.8mmHg/86.7±5.9mmHg로 수축기 혈압은 29.1±16.

1mmHg, 확장기 혈압은 17.4 ± 7.1 mmHg 감소하며 마니디핀 투여후 의미있는 강압 효과를 보였다($p < 0.01$).

3) 투약 8주의 수축기 혈압은 모든 환자에서 140mmHg 이하로 측정되었고, 1예를 제외한 모든 환자에서 투약 8주후 좌위의 확장기 혈압이 투약 전에 비해 10mmHg이상 감소하였으며 확장기 혈압이 90mmHg 미만으로 되는 정상화율은 78.9%였다.

4) 맥박수는 약물투여전 평균 73.7 ± 9.6 회/분에서 8주 후 70.7 ± 6.9 회/분으로 투약중 맥박수의 변화는 통계적인 차이가 없었다.

5) 부작용으로는 경미한 두통 6예(30%), 안면 홍조 1예(5%)이었으나 약물을 중단할 정도는 아니었다.

결 론 :

이상의 임상 실험 결과에서 마니디핀 단독 경구 투여로 본태성 고혈압 환자에서 부작용이나 합병증 없이 우수한 강압 효과를 보였다.

References

- 1) Nagaoka A, Shibota M : *Natriuretic action of manidipine hydrochloride, a new calcium channel blocker, in spontaneously hypertensive rats. Jpn J Pharmacol* 51(2) : 299-301, 1989
- 2) Nagaoka A : *Pharmacologic characteristic of a new calcium antagonist, manidipine : Beneficial effects on renal circulation and vascular changes. Am Heart J* 125(2 Pt 2) : 560-565, 1993
- 3) Takabatake T, Ushioji Y, Ise T, Kobayashi K : *Effect of calcium antagonist, manidipine hydrochloride, on renal hemodynamics and tubuloglomerular feedback in spontaneously hypertensive rats. Am Heart J* 125(2 Pt 2) : 578-581, 1993
- 4) Kurokawa K, Yoshitomi K, Ikeda M, Uchida S, Naruse M, Imai Mashashi : *Regulation of cortical collecting duct function : Effect of endothelin. Am Heart J* 125(2 Pt 2) : 582-588, 1993
- 5) Morimoto S, Ohyama T, Hisaki K, Masumura Y : *Effects of CV-4093, a new dihydropyridine calcium channel blocker, on renal hemodynamics and function in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP). Jpn J Pharmacol* 51(2) : 257-265, 1989
- 6) Saruta T, Suzuki H : *Efficacy of manidipine in the treatment of hypertension with renal impairment : A multicenter trial. Am Heart J* 125(2 Pt 2) : 630-634, 1993
- 7) Spuack C, Ocken S, Frishman WH : *Calcium antagonist : Clinical use in the treatment of systemic Hypertension. Drugs* 25 : 154-177, 1983
- 8) *The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med* 148 : 1023-1028, 1988
- 9) PA van Zwieten : *Protective effects of calcium antagonists in different organs and tissues. Am Heart J* 125(2 Pt 2) : 566-571, 1993
- 10) Dollery CT : *Clinical pharmacology of calcium antagonists. Am heart J* 4 : 885-895, 1991
- 11) G Parati, G Mancia : *Calcium antagonists in the treatment of arterial hypertension. Am Heart J* 125(2 Pt 2) : 642-648, 1993
- 12) Kajino M, Wada Y, Nagai Y, Nagaoka A, Meguro K : *Synthesis and biological activities of optical isomers of 2-(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl) ethyl methyl 1,4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate(manidipine) dihydrochloride. Chem Pharm Bull(Tokyo)* 37 : 2225-2228, 1989
- 13) Iwata A, Tochikubo O, Minimisawa K, Ishii M : *Effects of manidipine on the diurnal variation of arterial pressure and hemodynamics in patients with essential hypertension. Proceedings of the satellite symposium to the XIV Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, "In hypertension, is there a role for calcium antagonists in nephro- and other organ-protection?", Madrid, Spain : 56-57, June 13, 1992*
- 14) Okabe K, Terada K, Kitamura K, Kuriyama H : *Selective and long lasting inhibitory actions of the dihydropyridine derivative, CV4093, on calcium current in smooth muscle cells of the rabbit pulmonary artery. J Pharmacol Ther* 243 : 703-710, 1987
- 15) Iimura O, Shimamoto K : *Efficacy and mode of action of manidipine : a new calcium antagonist. Am Heart J* 125(2 Pt 2) : 635-641, 1993
- 16) Shibouta Y, Kitayoshi T, Titoh G, Nishikawa K : *Calcium channel blocking action of manidipine hydrochloride(CV-4093 Hcl) in vitro and in vivo. Jpn J Pharmacol* 48 : 463-472, 1988
- 17) Nagaoka A, Kito G, Nagai Y : *Antihypertensive action, calcium channel blocking action and receptor binding activity of manidipine hydrochloride in ex-*

perimental animals. Jpn Pharmacol Ther 18 : 2523-2532, 1990

- 18) Onoyama K, et al : *Efficacy of Manidipine Hydrochloride in Renal Hypertension-A multicenter open study. Jap J Clin Exper Med* 66(9) : 2934-2950, 1989
- 19) Kaneko Y, et al : *Clinical study of Manidipine Hydrochloride in Essential Hypertension-A Double-Blind*

Controlled Study with Nicardipine Hydrochloride. J Clin Exper Med 151(8) : 471-492, 1989

- 20) Ogihara T, et al : *Effect of Manidipine Hydrochloride on Lipid and Glucose Metabolism in Patients with Essential Hypertension. The Clinical Report* 23(13) : 5055-5065, 1989