

본태성고혈압에 대한 Manidipine의 강압효과 및 안전성에 관한 검토*

인제대학교 의과대학 내과학교실

유원상 · 전영빈 · 박상현 · 임창영 · 최석구

= Abstract =

Hypotensive Efficacy and Safety of Manidipine on the Patient with Essential Hypertension

Won-Sang Yoo, M.D., Young-Bin Jeon, M.D., Sang-Hyun Park, M.D.,
Chang-Young Lim, M.D., Suck-Koo Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University, Paik Hospital, Seoul

Thirty patient with essential hypertension were administered Manidipine, a new calcium antagonist, 10~20mg once daily to evaluate the hypotensive efficacy and safety for 8 weeks. And the followings were the results.

- 1) Patients were consists of 14 male, 16 female, aged 53 in average and classified as mild in 21 and moderate in 9 patients.
- 2) Optimum intial dose was 10mg and 10 to 20mg were the doses recommented.
- 3) Blood pressure dropped after 8 weeks 24/13mmHg in average, rewarding 80% effectiveness and normalized in 87%.
- 4) Most frequent side reaction was facial flushing in 5 patients followed by palpitation and dizziness, all of which did not disturb the continuation of medication.
- 5) Most of routine laboratory parameter were normal and unchanged between before and after the trial.
- 6) Overall rating of usefulness was 77%.

In conclusion, Manidipine 10 to 20mg once daily regimen is well tolerated and effective in the treatment of mild to moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Manidipine · Essential hypertension.

서 론

평생치료를 요하는 대표적 만성질환인 본태성

*본 연구는 1990년도 제일제당의 연구비보조로 이루어졌음.

고혈압에 있어서 합병증의 발증 및 진행을 막기 위하여 강압제의 투약은 일부 경증고혈압을 제외하고는 불가피하다. 그런데 장기강압요법의 성공을 위하여 강압제는 우선 강압효과가 확실하되 내성이 생기지 않아야 하고 안전성이 뛰어나야

하며 복약순응도가 높아야 한다.

Manidipine은 diltiazem, nicardipine에 이어 일본이 개발한 칼슘길항제로¹⁾ 이미 강압제로서 임상제1상시험²⁾과 제2상시험³⁾이 끝나 강압효과, 용량 및 부작용 등이 검토된 바 있다.

저자들은 한국인 고혈압환자를 대상으로 각종 칼슘길항제의 임상효과에 관하여 보고한 바⁴⁻⁸⁾ 있거니와 이번에 Manidipine(일본武田藥品개발, 제일제당제약부 발매예정)의 강압효과 및 안정성을 검토할 기회를 가져 소기의 성적을 얻었으므로 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바 이다.

대상 및 방법

1. 대상환자

1990년 11월부터 1991년 3월까지 인제대학교 서울백병원 내과외래에서 진료한 본태성고혈압환자 중 30~75세의 경증 내지 중등증의 비치료 또는 2주 이상의 투약중지환자를 대상으로 하였으며 중증, 속발성고혈압, 약물과민증환자, 중등도 이상의 신, 간장애환자, 임부 또는 임신가능한 환자 기타 담당의가 부적당하다고 판정한 환자는 제외하였다.

2. 시험약제

Manidipine은 제일제당 제약사업부 제공으로 Fig. 1과 같은 화학구조식을 가졌으며 정당 5mg, 10mg 및 20mg의 3종시약과 관찰기에는 외관이 동일한 위약을 사용하였다.

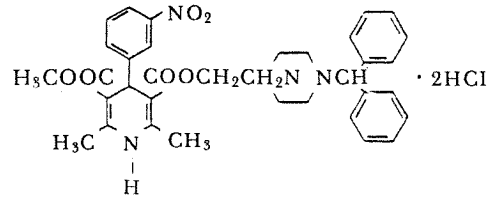
3. 방법 및 기간

Fig. 2의 투약계획에 의하여 진행하였으며 2주간의 관찰기간중 위약을 투여하였으나 未治療群인 경우 최소한의 기본검사와 관찰후 1주일내에 투약을 시작하였다. 매 2주마다 혈압, 맥박 및 부작용 유무를 문진하였고 강압효과가 불충분할 때 즉 혈압이 20/10mmHg 이상 하강하지 않거나 확장기혈압이 90mmHg 이상에 머물거나 또는 평균혈압(평균동맥압)이 13mmHg 미만 하강했을 때는 증량하였으며 1일1회 오전 8시전후에 복약토록 하였다.

4. 併用藥

혈압에 영향을 주는 다른 종류의 강압제, 항협

Structural formula :



Generic name :

Manidipine hydrochloride[JAN]

Chemical name :

2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl] ethyl methyl (±) -1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-3, 5-pyridinedicarboxylate dihydrochloride

Molecular formula :

$C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$

Molecular weight :

683.63

Melting point :

204-210°C(decomposition)

Fig. 1. Physicochemical properties of the active ingredient.

심증세, 혈관작동물질 등은 관찰 및 투약기간중 사용하지 않았으며 신경안정제, 수면제 등은 원칙적으로 병용하지 않았으나 관찰기간에 계속 사용중이었을 때에는 용법, 용량을 변경하지 않고 사용토록 하였다.

5. 관찰항목

1) 혈압·맥박 : 외래 수진시마다 동일측정자에 의하여 동일 혈압계로 최소 5분 이상 안정후 좌위, 우측상박에서 측정하였으며 가급적 동일 시간대에 측정하였다.

2) 수반증상 : 매 수진시마다 자각증상의 유무, 변동 및 부작용의 유무, 정도, 관련성 등을 문진, 기록하였고 체중도 자주 측정기록하였다.

3) 임상검사 : 관찰기간 및 시험종료기에 일반 혈액검사(혈색소, 혈구용적, 백혈구수, 백혈구분식 및 혈소판수), 혈액화학검사(총단백, GOT, GPT, 총콜레스테롤, BUN, Creatinine, 뇨산, 혈압, Na, K 등) 및 뇨검사(단백, 당, 현미경검사) 등을 가급적 많은 대상에서 검사하였다. 그밖에 관찰기에 흉부 X선, 심전도, 안저검사 등을 전원에서 시행하였다.

4) 합병증 및 우발증 : 시험기간중에 합병증,

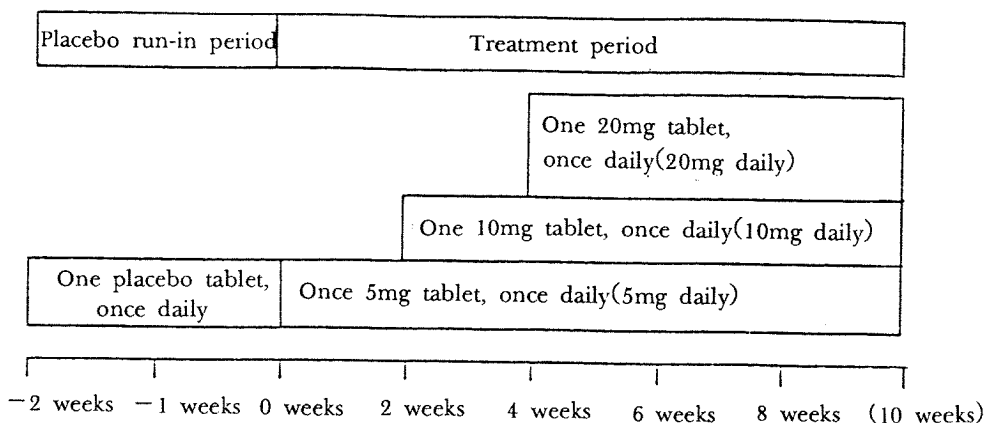


Fig. 2. Dosing schedule for manidipine.

우발증이 발생하였을 경우에는 발생시기, 내용, 정도, 조치, 경과 및 시험약제와의 인과관계 유무를 기록하도록 했다.

5) 부작용 : 자각증상, 임상검사소견의 이상, 변동 등이 시험약제와 상관이 없다고 판정된 것 이외의 항목을 부작용으로 간주하고 내용, 발증일시, 정도, 처치 및 경과 등을 기록하도록 하였다.

6. 평가방법

1) 강압효과 : 투약전(관찰기 및 투약직전 혈압의 평균)과 치료종료시 혈압(투약 8주말과 6주말 또는 10주말 혈압의 평균)과를 비교하여 Tabel 1의 기준⁹⁾에 의하여 평가하였고 수축기압과 확장기압에 의한 분류가 일치하지 않은 때에는 평균혈압에 의하여 판정하였다.

Table 1. Criteria for hypotensive effect (mmHg)

	Excellent	Good	Poor	Bad
SBP	-20 or more	-19~-10	± 9	10
DBP	-10 or more	- 9~- 5	± 4	5
MBP	-13 or more	-12~- 7	± 6	7

modified from Ref 9

강압율은 전체에 대한 혈압하강률만의 비율이며 혈압 정상화율은 하강률 뿐만 아니라 하강경향률 중 최종혈압이 150/90mmHg 미만인 경우도 포함하는 것으로 정의하였다.

2) 자각증상 개선도 : 관찰기와 치료기를 비교하여 개선, 조금 개선, 불변, 무증상으로 판정하였다.

3) 안전도 : 부작용(자각증상, 임상검사치의 변

동) 및 합병증, 우발증의 유무, 정도 등을 고려하여 전무, 경도(투약 계속), 중등도(감량), 중증(금지)의 4단계로 판정하였다.

4) 유용도 : 강압효과, 안전도 등을 종합하여 매우 유용, 유용, 조금 유용 및 무용의 4단계로 구분하여 판정하였다.

5) 탈락과 중지 : 탈락(환자의 자의에 의한 중단) 및 중지(의사가 중단시킴) 예에서는 그 시기, 이유, 사후조치, 경과 등을 기록하며 6주 이상 복용하는 판정례에 산입하도록 하였다.

관찰 성적

1. 관찰대상(Table 2)

1주(미치료군)내지 2주간의 관찰기를 거쳐 투약을 개시한 총 38명의 환자중 6주전에 탈락한 8명을 제외한 30명이 8주간의 복용을 완료하여 분석의 대상이 되었다. 성별로는 남자 14명, 여자 16명이었으며 평균나이는 53세였다. 중증도 분류로는 경증 21명 중등증 9명이었다.

Table 2. Patient profile

No of patient	enlisted	38
	dropped before 6 wks	8
	evaluated at 8 wks	30
Male	14	} 30 aver, age
Female	16	
Mild	(DBP 90~104mmHg)	21
Moderate	(DBP 105~114mmHg)	9

2. 투약용량

총 30명중 최종치료기까지 5mg 투약군이 3명 10mg군은 14명 그리고 20mg군은 13명이었다. 처음 5mg로 시작하여 강압효과가 충분치 않아 2주말에 10mg로 증량한 예가 23명으로 77%였으며 6주말까지 20mg로 증량한 예가 13명으로 43%였다.

3. 혈압·맥박

혈압은 투약전 평균 161/99mmHg였으며 2주말에 147/93, 4주말에 146/92, 8주말에는 137/86 mmHg로 평균 24/13mmHg 하강하였다. 8주말까지 혈압이 140/90mmHg 이하로 하강하지 않은 예는 4예로 혈압정상화율은 87%였으나 유의한 강압효과를 보인 예는 24예로 강압율은 80%였다 (Fig. 3).

4. 부작용

Table 3에 부작용의 종류와 빈도를 표시하였다. 대부분 2주내에 소실하는 일과성이었으며 특히 20mg로 증량시에 심계항진과 안면조홍을 호소한

Table 3. Side reactions

Symptoms	Frequency
Facial flushing	5
Palpitation	2
Dizziness	1
Headache	1
Facial edema	1

경우가 4예 있었으나 투약을 중지할 정도는 아니었다. 그러나 2예에서는 시험종료후 전에 먹던 약으로의 전환을 원하였다.

5. 임상검사

투약전 전원에서 흉부 X-선, 심전도, 안저검사, 소변검사 및 혈액화학검사(총콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤, 혈당, 뇨산치등) 등 정례검사를 시행하였으며 12명과 투약종료후 장기투약군으로 이행한 대상을 제외한 15명에서 GOT, GPT, Creatinine, BUN, K 등을 관찰하였으나 이상소견을 보인 예는 없었다.

6. 종합평가

「강압제의 임상평가방법에 관한 지침」(金子 등

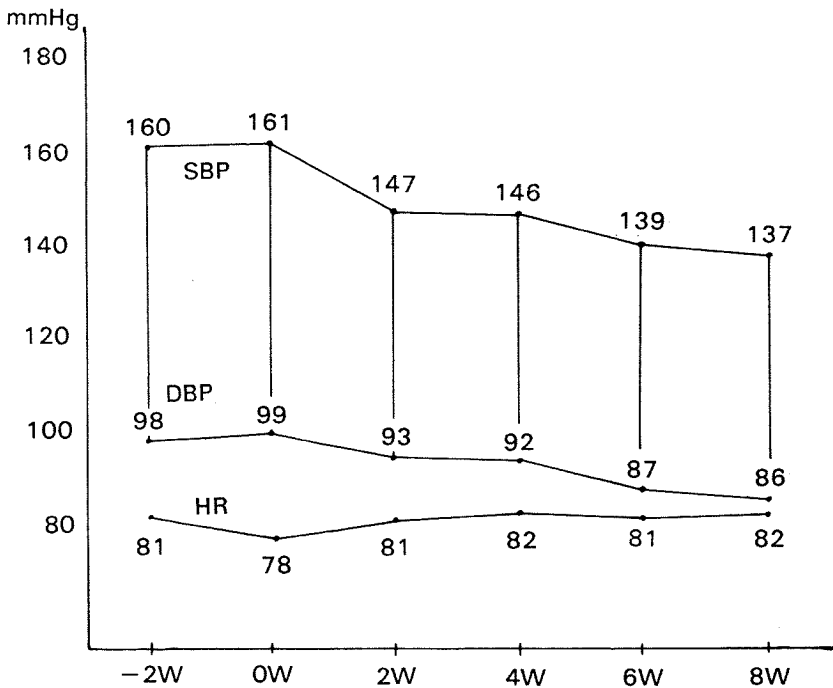


Fig. 3. Sequential changes of BP and heart rate in 30 hypertensives administered manidipine 10~20mg once daily for 8 weeks.

1989)⁹⁾에 준하여 저자들이 시행한 Manidipine의 제2상 임상시험의 결과를 Table 4에 요약하였다.

Table 4. Rating of effectiveness

	%	Remark
Rate of hypotensive effect	80	24/13mmHg ↓
Rate of BP normalization	87	less than 150/90
Drug safety	90	2 want to change
Overall usefulness	77	1 need diuretic

고 안

Manidipine은 일본 Takeda약품에서 1982년에 개발한 dipyridine계 칼슘길항제로, 자연발증 고혈압취(SHR)를 이용하여 활성을 비교하면, nifedipine, nicardipine, nitrendipine 등 보다 강력하고도 지속적인 강압작용을 보였으며 강압시에도 빈맥유발작용 또는 혈장레닌 활성상승작용이 적을 뿐만 아니라 특히 신혈류량을 감소시키지 않고 오히려 지속적으로 증가시킨다고 한다¹⁰⁾. 이 신혈류증가작용은 다른 칼슘길항제에서는 거의 인정할 수 없었으며, SHR에서 Na 이뇨작용도 보였다. 따라서 manidipine의 약리학적 특성은 지속적 강압작용, 신혈행동태의 개선작용, 저항혈관에 대한 선택성 및 경미한 심억제작용 등이라고 한다¹⁰⁾.

고혈압환자에서의 강압효과를 보면 단독투여시 173예의 79.8%¹¹⁾, 283예에서 74.2%¹²⁾ 그리고 92예의 79%¹³⁾에서 유효하였으며金子등¹⁴⁾은 55예의 중증환자에서 85.5%의 유효율을 보았는데 용량에 따라 5mg에서 7.5%, 10mg에서 27%, 20mg도 86%의 강압율을 기록했으며 荻原등²⁾은 5mg에서 16%, 10mg에서 24%와 20mg에서는 68% 유효하다고 하였다.

신장장애가 있는 25예의 고혈압환자에서 48%의 강압율을 보았다고 하며¹⁵⁾, 이노제병용시에는 77.2%¹²⁾, 78%¹³⁾에서 유효하였고 β차단제 병용시에는 81.7%¹²⁾, 79%¹³⁾에서 유효하다고 했다. 저자들의 경우 30명에서 80%의 강압율을 보였으며, 혈압정상화율은 다른 연구자들의 55.2%¹⁰⁾, 45.5%¹²⁾에 비하여 훨씬 높은 87%를 보였다. 또 저자들의 성적은 5mg로 10%, 10mg로는 52%, 20mg로 65

%의 강압율을 보였다.

24시간 활동혈압에 의한 강압평가로 青井등¹⁶⁾은 평균 164/97mmHg에서 147/87mmHg로의 하강을 보였는데 주간은 169/102에서 147/88로 야간은 154/92에서 137/81로 24시간 지속되는 강압효과를 보이기는 하나 주간에 비하여 야간하강이 적으므로 과도한 강압을 피할 수 있다고 하였다. 저자들도 Spacelab사의 Ambulatory Blood Pressure monitor 90202 model을 이용하여 3예에서 확실한 강압효과를 확인한 바 있으나 좀 더 예수를 늘려 발표하고자 준비중이다.

부작용으로金子는 두통, 안면조홍, 심계항진 등이 10.4%에서 있었다고 했으며 國府는¹³⁾ 157예중 11예에서 부작용이 있었는데 그중 1예는 습진으로 투약을 중지하였다고 했다. 荒川등에 의하면 이들 부작용은 말초혈관확장작용에 의한 두통, 어지럼, 안면조홍, 심계항진 등이며 11.7%에서 있었는데¹²⁾ nicardipine의 9.6~14.6%, nitrendipine의 15.5%에 비하면 낮다고 하겠다¹⁷⁾. 石井등은 20%에 있었는데 오심, 위부불쾌감 등 위장증상이었다고 하며¹⁵⁾ 탈력감과 발진도 1례씩 보고되었다²⁾. 저자들의 경우 10명에서 5종 10건의 부작용을 보았는데 안면조홍, 쇄약감, 심계항진, 두통, 어지럼 등이었으며 모두 일과성으로 투약중지에 이른 예는 없었으나 8주 시험종료후 2예에서 먼저 복용하던 약으로 바꿔주기를 원하는 경우가 있었다.

검사실소견의 변화를 제1상임상시험(건강인에 대한)에서 40mg 이상 투약시 간기능검사치의 상승을 보였으며 1예에서 백혈구증다증이 있었다고 한다²⁾. 저자들의 경우 전례에서 투약전 정례검사를 시행하였으며 8주 투약후 15예에서 재검을 실시했으나 GOT, GPT, BUN, Creatinine, Uric acid, K 등에 이상소견을 볼 수 없었다.

강압율과 안정도를 종합한 유용도 판정에서 대부분의 연구자들은 78.5%¹¹⁾, 74.2%¹²⁾, 79%¹³⁾, 78.2%¹⁴⁾로 보고하고 있으며 저자들의 유용도는 개정된 기준⁹⁾에 의하면 77%였다. 다른 강압제와의 병용이나 신장에서의 치료경험은 없으나 저자들은 1년 이상의 장기투여 성적을 얻고자 관찰을 계속하고 있다.

결 론

1990년 11월부터 1991년 3월까지 인제대학교 서울백병원 내과에서 진료한 본태성고혈압환자 30명을 대상으로 새로운 칼슘길항제인 Manidipine을 1일 1회 5~20mg을 경구투여하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 대상환자는 남자 14명, 여자 16명, 계 30명으로 평균나이 53세였으며 경증 21명 중등증 9명이었다.

2) 초회투여량은 10mg로 통상 용량 10~20mg가 적절하다고 판단되었다.

3) 강압효과는 투약전 평균 161/99mmHg에서 8주말 137/86mmHg로 평균 24/13mmHg 하강하여 강압율 80%, 혈압정상화율은 87%였다.

4) 부작용으로 안명홍조, 심계항진 등이 있었으나 일과성이었으며 투약중지례는 없었다.

5) 투약전과 8주간 투약후 시행한 검사실검사에는 이상이 없었다.

6) 강압효과와 안전도를 포함한 종합판정으로 유용도는 77%였다.

이상의 결과로 보아 1일 1회 10~20mg 투여한 Manidipine은 경증 및 중등증고혈압환자에게 안전하고도 유효한 강압제라고 생각된다.

References

- 1) Meguro K, et al : New 1,4-dihydropyridine derivatives with potent and long-lasting hypotensive effect. *Chem Pharm Bull* 33 : 3787, 1985
- 2) 荻原 : Ca 拮抗藥 CV-4093(2HCl)의 臨床第 I 相試驗成績. *臨床醫藥* 5 : 893-903, 1989
- 3) 態原・荻原・竹田外 : Ca 拮抗藥 CV-4093(2HCl)의 高血壓患者における 初期臨床第 II 相試驗. *臨床醫藥* 5 : 893-903, 1989
- 4) 金東洵・金在勉・劉元相 : Calcium 拮抗劑, diltiazem의 肺機能에 미치는 影響. *仁濟醫學* 4 : 393-399, 1983
- 5) 崔秀全・劉元相 : 肺血管障礙에 대한 Nicardipine(perdipine®)의 臨床效果. *순환기* 14 : 151-156, 1984
- 6) 최석구・김면호・유원상외 2인 : 고혈압성 긴급증에 사용된 설하 Nifedipine(Adalat®)의 강압효과. *순환기* 15 : 665-669, 1985
- 7) 배중화・이영・유원상・김삼수 : 본태성고혈압환자에 대한 Amlodipine의 강압효과 및 안정성에 관한 연구. *순환기* 20 : 463-468, 1990
- 8) 김용복・이성봉・최석구・유원상 : 경증 고혈압에 대한 Nitrendipine의 임상적 관찰. *투고중*
- 9) 「抗高血壓藥の 臨床評價方法確立に 關する 研究」 研究班 : 降壓藥の 臨床評價方法に 關する ガイドライン. *新藥臨床評價 ガイドライン*. 日本公定書協會 p221-239, 1990
- 10) Nagaoka A, et al : Effects of a new dihydropyridine derivative, CV-4093 · 2HCl on renal hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 51 : 25, 1989
- 11) 金子・柁山・飯村外 : 本態性高血壓に對する鹽酸 マニジピンの 臨床的 有用性の 檢査. *醫學の あゆみ* 151 : 471-492, 1989
- 12) 荒川・金子・飯村外 : 本態性高血壓に對する鹽酸 マニジピンの 降壓効果 および 安全性の 檢査. *藥理と 治療* 17 : 2681-2711, 1989
- 13) 國府・金子・飯村外 : 本態性 高血壓に 對する鹽酸 マニジピンの 長期投與における 有効性と 安全性の 檢討. *藥理と 治療* 17 : 4415-41, 1989
- 14) 金子・石井・吉永外 : 鹽酸 マニジピンの 重症高血壓 患者における 臨床的 檢討. *基礎と 臨床* 23 : 4577-89, 1989
- 15) 石井・鹽之入・高木 : 腎障害を 併う 高血壓症に對する 鹽酸 マニジピンの 臨床的 檢討. *Progress in Medicine* 10 : 149-160, 1990
- 16) 青井・山近 : 高血壓症患者の 血壓日内變動及び 腎循環動態に 及ぼす 鹽酸 マニジピンの 影響. *基礎と 臨床* 23 : 3230-38, 1989
- 17) 尾前照雄 : 本態性高血壓症に 對する Nitrendipine의 臨床的有用性の 檢討. *醫學の あゆみ* 148 : 687, 1989