

경증 내지 중등도의 고혈압에 있어서 Isradipine의 유효성 및 내약성에 관한 연구

부산대학교 의과대학 내과학교실

이동일 · 신지애 · 문창형 · 이정유 · 차광수 · 신영우 · 신영기

= Abstract =

Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Isradipine in the Treatment of Mild to Moderate Hypertension

Dong Il Lee, M.D., Ji Ae Shin, M.D., Chang Hyung Moon, M.D.,
Jung Yoo Lee, M.D., Kwang Su Cha, M.D.,
Yung Woo Shin, M.D., Yeong Kee Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University

An open clinical trial was conducted to evaluate the efficacy and tolerability of isradipine in 30 cases (male 16, female 14 cases, average age 52.6 ± 7.94) of mild to moderate essential hypertension using 1.25–2.5mg twice a day for 8 weeks of active treatment.

Blood pressure was significantly reduced from $168.5 \pm 14.33/108.3 \pm 6.37$ mmHg, $163.7 \pm 9.74/105.5 \pm 7.1$ mmHg to $141.0 \pm 13.69/92.0 \pm 9.27$ mmHg, $138.8 \pm 13.46/92.3 \pm 11.16$ mmHg in sitting and standing position respectively. The extent of reduction was 27.5/16.3mmHg in sitting position and 29.9/13.2mmHg in standing position.

This comprised the mean response rate in terms of reduction of DBP of 10mmHg or more being 90% and the normalization rate, defined as DBP lowering to 90mmHg or below, being 70%. Heart rate, hematology and blood chemistry including blood sugar and lipids were not changed significantly after treatment with isradipine.

No significant side effect was observed except 2 cases of mild transient facial flushing and nausea during the treatment, so could proceed the trial without drug discontinuation in all 30 cases.

The results suggest that isradipine is one of the useful and safe drugs in the treatment of mild to moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Essential hypertension · Isradipine.

서 론

칼슘길항제의 혈압강하 작용에 대해서는 1964년 Hoffman¹⁾에 의해서 처음으로 verapamil에 강압

작용이 있음이 보고되었으나 당시는 주의를 받지 못하였을 뿐 아니라 임상에 응용하려는 시도도 없었다. 그러나 그후 1972년 Murakami등²⁾이, 그리고 1977년 Guazzi등³⁾이 nifedipine에 현저한

혈압강압 작용이 있다는 것을 강조한 다음에야 칼슘길항제가 항고혈압제로서의 주목을 끌게 되었다.

오늘날에 있어서는 고혈압이 칼슘길항제의 주 적응증이 될만큼 널리 인정되어 고혈압치료의 기본약제가 되었다.

칼슘길항제는 그 화학적 구조에 따라 크게 세 가지의 다른 군으로 구분되는데 가장 많은 것이 nifedipine으로 대표되는 dihydropyridines계 이다. 다른 두군은 verapamil로 대표되는 phenylalkylamines, 그리고 diltiazem이 원형인 benzothiazepines 계이다.

Isradipine은 dihydropyridine계 약물이며 다른 dihydropyridine유도체와 같이 심장및 혈관조직의 slow calcium channel을 통한 칼슘유입(inward calcium flux)을 억제 함으로서 강력한 관상동맥, 뇌동맥 및 말초동맥의 확장을 일으킨다. 그런데 다른 칼슘길항제 약물에 비해서 심근수축력의 억제(cardiodepressant activity)는 미미한데 비해서 선택적으로 관상혈관및 골격근혈관, 특히 동맥계에 작용하여 지속적인 혈관확장 작용으로 강력한 강압작용을 나타낸다⁴⁾.

저자들은 본태성 고혈압 환자 30례를 대상으로 비교적 소량인 isradipine 1일 2.5mg에서 5.0mg을 2회 분할 투여하여 강압작용및 내약성을 관찰하여 보았다.

관찰대상 및 방법

1991년 3월부터 동년 5월까지 사이에 부산대학교병원 내과 외래에서 통원치료한 본태성 고혈압 환자 30례를 관찰대상으로 하였다. 그리고 확장기 혈압이 120mmHg이상인 중증고혈압, 심근 경색증의 기왕력이 있는 중례, 중증의 간·신 질환, 당뇨병 그리고 임신및 수유중에 있는 증례는 관찰대상에서 제외하였다.

관찰례 30례중 남자는 16례(53%), 여자는 14례(47%)였으며 평균연령은 52.6 ± 7.94 (36~65)세였으며 체중, 신장, 흡연력, 음주력등 환자의 배경은 Table 1에 제시한 바와 같다. 그리고 혈압의 정도는 확장기 혈압이 95~104mmHg사이의 경증이 9례(30%), 105~114mmHg까지 사이의 중등

Table 1. Baseline characteristics of study participants(n=30)

Factors	Mean \pm SD
Age(years)	52.6 \pm 7.94
Gender	
Male(%)	16(53.0)
Female(%)	14(47.0)
Weight(Kg)	63.1 \pm 8.12
Height(cm)	164.2 \pm 6.93
Smoker(%)	18(40.0)
Nonsmoker(%)	12(60.0)
Alcohol drinker(%)	9(30.0)
nondrinker(%)	21(70.0)
Systolic pressure(mmHg)	168.5 \pm 14.326
Diastolic pressure(mmHg)	108.3 \pm 6.368
Heart rate(beats/min)	75.2 \pm 7.49

Table 2. Severity of patients assessed by diastolic pressure and target organ involvement

Diastolic pressure (mmHg)	Target organ involvement (WHO criteria)	
	No	No
95-104	9	Stage I 17
105-114	17	Stage II 12
115-120	4	Stage III 1

도가 17례(56.7%) 그리고 115~120mmHg사이의 중증에 속하는 중례가 4례(13.3%)였고 표적장기 침습도는 WHO기준 1기가 17례(56.7%), 2기가 12례(40%), 3기가 1례(3.3%)였다(Table 2). 관찰기간은 총13주간이었고 그중 wash out period 2주, placebo period 3주, 그리고 제 5주에 시작하여 8주간의 본 약제 투여 기간으로 구분하였으며 본 약제 투여 기간중에는 매 2주마다 내원 하도록 하여 혈압, 맥박, 임상증상의 변화, 부작용 등에 대해서 검진 하였다.

약물투여 방법은 placebo period가 끝난후 원칙적으로 isradipine 1.25mg을 1일 2회 4~6주간 투여하고 강압 효과가 불충분하다고 생각되는 증례에서는 1회 2.5mg 1일 2회로 증량하여 2~4주간 관찰하는 방식으로 하였다.

심전도및 각종 검사는 본 약제 투여전과 최종 방문시에 각각 시행하여 그 결과를 비교 검토하였다.

관찰 성적

투약 전후의 혈압의 변동을 보면 좌위혈압은 수축기 혈압이 투약전 평균 168.50±14.326 mmHg에서 141.00±13.687mmHg로 되어 27.50 mmHg의 하강을 나타내어 투약전에 비하여 16.32 %의 유의한 하강($P<0.01$)을 보였으며, 확장기 혈압은 108.30±6.368mmHg에서 투약후 92.0±9.274mmHg로 하강하여 16.30mmHg의 변동과 15.05%의 유의한 하강($P<0.01$)을 나타내었다. 그리고 입위혈압에 있어서도 유의한 하강을 나타내

었는데 수축기 혈압은 163.70±9.741mmHg에서 138.80±13.459mmHg로, 확장기 혈압은 105.50±7.112mmHg에서 92.30±11.160mmHg로 하강하여 각각 29.90mmHg($P<0.01$), 13.20mmHg($P<0.05$)의 변동과 18.27%, 12.51%의 하강을 나타내었다(Table 3).

맥박은 투약전후에 유의한 변동을 관찰할 수 없었으며 시일 경과에 따른 혈압및 맥박의 변동은 Fig. 1, Table 4에서 보는바와 같으며 좌위에서는 투약 2주에 수축기, 확장기혈압의 유의한 하강($P<0.01$)을 보였으나 입위에서는 수축기혈압은 투약 2주($P<0.01$)에 확장기 혈압은 투약 4주($P<0.05$)

Table 3. Average changes of blood pressure and heart rate by treatment with isradipine

	Before treatment	After treatment	Fall	Percentile change	Significance
Sitting position					
Systolic pr.(mmHg)	168.5±14.326	141.0±13.687	27.5	16.32	$P<0.01$
Diastolic pr.(mmHg)	108.3±6.368	92.0±9.274	16.3	15.05	$P<0.01$
Heart rate	75.2±7.485	75.5±8.107	-0.3		
Standing position					
Systolic pr.(mmHg)	163.7±9.741	138.8±13.459	29.9	18.27	$P<0.01$
Diastolic pr.(mmHg)	105.5±7.112	92.3±11.160	13.2	12.51	$P<0.05$
Heart rate	76.7±7.123	76.5±8.290	0.2		

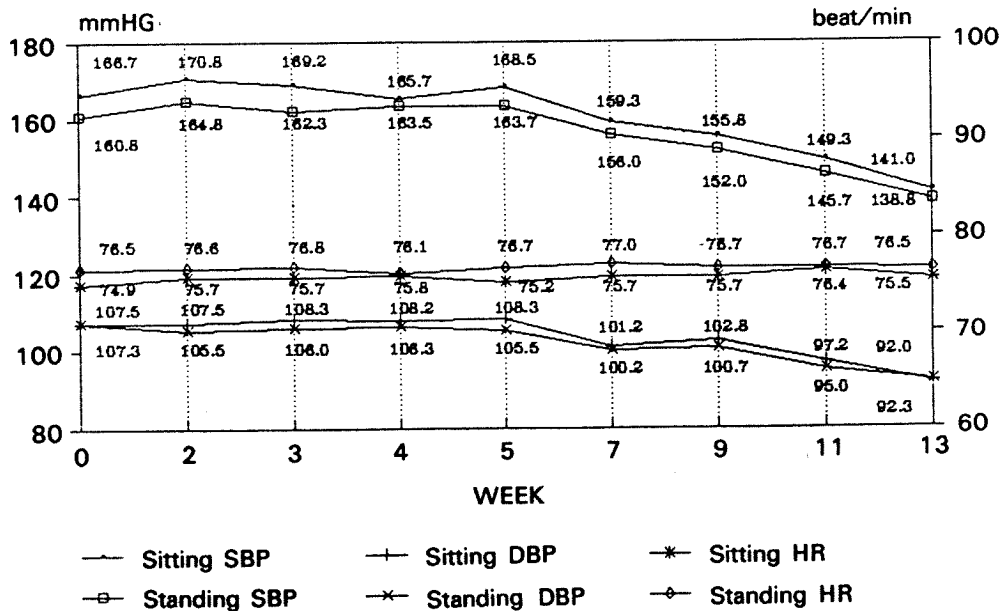


Fig. 1. Serial changes of blood pressure and heart rate during treatment with isradipine 0-3. week wash out period, 3.-5. week placebo period, 5.-13. week active treatment period.

Table 4. Serial changes of blood pressure after treatment from 5th to 13th week with isradipine

	5	7	9	11	13
Systolic pr.					
Sitting	168.5± 14.326	*159.3± 1.813	155.8± 1.978	149.3± 2.632	*141.0± 3.687
Standing	163.7± .741	*156.0± 1.930	152.0± 1.225	145.7± 4.008	*138.8± 3.459
Diastolic pr.					
Sitting	108.3± .308	*101.2± .414	102.8± .925	97.2± .533	* 92.0± .274
Standing	105.5± .112	*100.2± 7.913	*100.7± .439	95.0± .958	* 92.3± 1.160
Heart rate					
Sitting	75.2± .485	75.7± .063	75.7± .613	76.4± .119	* 75.5± .107
Standing	76.7± .123	77.0± .131	76.7± .091	76.7± .075	* 76.5± .290

*P values : 5. vs 7. week and 5. vs 13 week < 0.01 in sitting and standing systolic pressure and sitting diastolic pressure, 5. vs 7. week > 0.05, 5. vs 9. week and 5. vs 13. week < 0.05 in standing diastolic pressure, 5. vs 13. week > 0.05 in heart rate

에 유의한 하강이 나타났다.

좌위혈압을 기준으로 하여 확장기 혈압이 90 mmHg 혹은 그 이하로 된 경우를 정상화(normalization)로 정의하고 10mmHg 혹은 그 이상의 하강을 보인 경우를 반응군(responder)으로 규정하여 볼 때 정상화율(normalization rate)은 70%였고 반응율(responder rate)은 90%였다. 그리고 반응군 27례중 15mmHg 이상의 하강을 보인 저효(excellent)군이 20례(66.67%), 10~14mmHg의 하강을 보인 중등도하강(moderately effective)군이 7례(23.33%)였다.

약물투여량은 9례에서 1.25mg 1일 2회 투여 4~6주에 강압효과가 불충분하여 2.5mg 2회로 증량하였는데 6례에서 반응(responder)을 나타내었고 그중 2례에서는 정상화(normalization)되었으며,

3례에서는 증량에도 불구하고 반응이 없었다. 결과적으로 21례(70%)에서는 1일 2.5mg에 반응(responder)하였으나 6례(20%)에서는 1일 5.0mg에 반응하였으며, 19례(63.33%)에서는 1일 2.5mg에서 정상화(normalization) 되었으나 2례(6.6%)에서는 5.0mg 투여로 정상화를 나타내었다(Fig. 2).

증상의 변동은 투약전 호흡곤란을 호소하였던 6례중 5례에서 호전되었고 전흉부통을 호소하였던 4례중 3례에서, 그리고 심계항진을 호소하였던 5례중 2례에서 호전되었다. 그리고 심전도검사상 투약전에 좌심실비대 소견을 보였던 6례중 3례에서 소실되었으며 심박수는 치료전후에 유의한 변동을 보이지 않았다. 그리고 요검사, 혈액학적 검사 및 혈당, 혈청지질 검사를 포함한 혈액화학적 검사에 있어서 투약 전후에 유의한 변동이 관찰

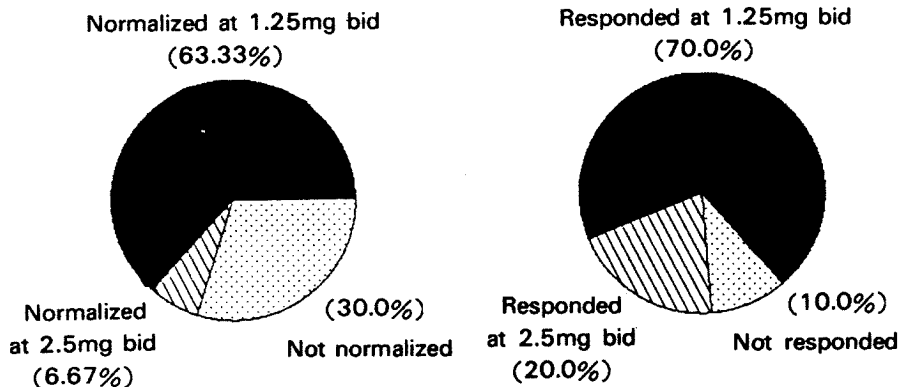


Fig. 2. Normalization and responder rate of patients in terms of drug doses, 1.25mg bid and 2.5mg bid, with isradipine treatment.

되지 않았다.

부작용으로서는 1례에서 경도의 안면홍조(facial flushing)을 호소하였으나 치료 종료전 2주부터는 소실되었고, 1례에서 치료 첫 1주에 일과성으로 오심(nausea)을 호소한것 이외에는 별다른 부작용이 인지되지 않았다.

고 안

Isradipine은 1,4-dihydropyridine계에 속하는 제 2세대 칼슘길항제로서 nifedipine보다 작용시간이 길며 말초혈관의 확장을 초래하여 혈압을 저하시키고 심장, 뇌, 골격근의 혈류증가를 가져온다⁵⁾. Isradipine은 위장관에서 신속하게 그리고 거의 완전히 흡수되는 약물로서 경구투여후 2.5시간에 최고 혈중농도에 도달된다고 한다. 그리고 강력한 first-pass hepatic metabolism을 받으며 경구 투여량의 약 17%의 bioavailability를 나타낸다고 한다⁶⁾. 흡수후 최고혈중농도에 도달하면 곧 하강하기 시작하는데 이 초기하강은 소위 β -phase로서 조직내에 분포되는 시기이며 인체에서 배설되는 β -phase 반감기(elimination half-life)는 대략 8시간으로 비교적 오래걸린다⁷⁾.

Kirkendall⁸⁾이 보고한 임상시험 결과를 보면 1일 2.5mg~10mg 1일 2회 투여로 4~10주 관찰하여 평균반응을 81%를 관찰할수 있었다고하며 최소량인 2.5mg 1일 2회 에서도 79%의 성적을 나타내어 그이상 증량을 해도 사실상 더 반응율이 높아지지 않았다고 하였으며 66~89%의 정상화율을 보고 하였다. Nifedipine과의 비교연구에서는 nifedipine과 비슷한 정도의 혈압 강하를 볼수 있었다고 하였으며, 정상화율에 있어서는 1일 1.25~2.5mg 2회 투여시 6주후 isradipine군에서는 계속 증가하는데 반하여 nifedipine군에서는 떨어졌으며 부작용은 isradipine군에서 현저히 적었다고 하였다⁹⁾. 그리고 diltiazem과의 비교 관찰에서도 isradipine군에서 더 좋은 효과를 나타내면서 부작용은 적었다고 보고하였다¹⁰⁾. Miller¹¹⁾는 미국에서의 53개 병원의 임상시험 결과를 집약한 논문에서 934례를 12주 관찰한 결과 확장기혈압 12.8mmHg (Placebo 4.8mmHg, 대조약 10.3mmHg), 수축기혈압16.0mmHg(Placebo 2.8mmHg, 대조약13.4

mmHg)의 강하를, 그리고 반응을65%, 정상화율 58%를 보고 하였다. Kirkendall¹²⁾은 여러가지 용량을 사용하고 추천할만한 용량을 2.5mg 1일 2회투여라 하였는데 이 경우 80%에서 확장기혈압 10mmHg이상의 하강을 볼수 있었다고하며, 1.25mg 2회 투여에 있어서도 Placebo군 보다는 3배 정도의 좋은 성적을 나타내었다고 하였다. 그리하여 효과와 내약성간의 최적균형은 2.5mg 2회 투여라 결론지었다. 아세아 국가들의 보고에서도 비교적 좋은성적을 나타내고 있는데 태국의 경우 13) 8주간의 투여에서 수축기혈압 17.0mmHg, 확장기혈압 12.0mmHg의 하강을 볼수 있었다고 하며 반응을 80% (1.25mg 2회군 39%, 2.5mg 2회군 41%), 정상화율(1.25mg 2회군 34%, 2.5mg 2회군 19%)를 보고하였다. 필리핀의 Abarquez등¹⁴⁾도 반응을 88.5%(1.25mg 2회군 54.6%, 5mg 2회군 33.9%), 정상화율 83.8%(1.25mg 2회군 54.6%, 2.5mg 2회군 29.2%)를 보고한 바있다.

부작용으로서 가장 흔히 볼수 있는것은 다른 dihydropyridines계 약물에서와 같이 특징적인 혈관 확장에 기인되는 것으로 안면홍조, 부종, 경도의 두통등을 주로 일으키지만 내약성은 좋은것으로 생각되고 있다. 앞에서 인용한 Miller¹¹⁾의 미국 전역의 1일 20mg까지 투여한 연구집계에서는 41.3%의 각종부작용의 발생을 보고하고 있으나 투약을 중단한 증례는 5%였다고 하며, 두통 13.7%, 현기증 7.3%, 부종 7.2%, 심계항진 4.0%등이 나타났다라고 하였다. 그리고 Kirch등¹⁵⁾은 1일 2.5mg 및 5.0mg은 Placebo군과 별로 차이가 없으며 1일 10mg의 경우는 5mg의 경우보다 2배의 부작용을 나타낸다고 하였다. 그리고 Simonsen등¹⁶⁾도 1일 2.5mg 2회에서는 Placebo군과 차이가 없다고 하였다. 태국의 Tanomsup등¹³⁾의 보고에서는 90례중 7.7%에서 경한 일과성의 심계항진, 현기증, 안면홍조, 두통, 부종등을 경험하였으며 1례에서 심계항진과 현기증으로 중도 탈락하였다고 하였다. 그리고 혈액학적 및 혈액화학적 검사상 약물사용 전후에 변동을 볼수 없었다고 하였다. Abarquez등¹⁴⁾의 임상보고에서도 130례중 11례에서 13종의 경미 또는 중등도의 일과성 부작용을 경험 하였으나 탈락례는 없었다고 하며 1일 1.25mg 2회군에서 5종, 2.5mg 2회군에서 8종의 부작용이 있었

다고 하였다.

혈역학적으로도 안전한 약물이며 심기능에 영향이 없으며 심박출량, 심박동수에도 약물사용으로 인한 변동이 없는것으로 보고되고있다¹³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾. 뿐만아니라 당대사, 지질대사등의 대사장애를 일으키지 않음으로서¹³⁾¹⁹⁻²¹⁾. 당뇨병 환자에서도 안전하게 사용할 수 있으며¹⁹⁾²⁰⁾ total cholesterol, LDL cholesterol을 강하시키고 HDL/LDL비 및 HDL cholesterol을 높인다고 하였다²¹⁾²²⁾.

요 약

저자들은 1991년 3월부터 5월까지 사이에 부산 대학교병원 내과외래에서 본태성 고혈압으로 진단된 환자 30례(남16례,여10례, 평균연령52.6세)를 대상으로하여 isradipine 1일 2.5~5.0mg을 1일 2회 분할투여로 8주간 관찰하여 그 성적을 아래와 같이 요약할수 있었다.

1) 좌위에서의 수축기혈압은 투약전 168.5 ± 14.326 mmHg에서 141.0 ± 13.687 mmHg로 하강하여 평균 27.5mmHg의 유의한 변동을 보여 투여전에 비하여 16.32%의 하강을 나타내었다. 확장기혈압은 108.3 ± 6.368 mmHg에서 92.0 ± 9.274 mmHg로 하강하여 16.3mmHg의 유의한 변동과 15.05%의 하강을 나타내었다. 그리고 입위혈압도 유의한 변동을 나타내었는데 수축기혈압은 163.7 ± 9.741 mmHg에서 138.8 ± 13.459 mmHg로, 그리고 확장기혈압은 105.5 ± 11.12 mmHg에서 92.3 ± 11.160 mmHg로 하강하여 각각 29.9mmHg, 12.51mmHg의 변동과 18.27%, 12.51%의 유의한 하강을 나타내었다.

2) 관찰례중 확장기혈압이 10mmHg혹은 그이상 하강한 증례는 30례중 27례로서 90%의 반응율(responder rate)을 나타내었으며, 확장기혈압이 90mmHg혹은 그 이하로된 경우는 21례로서 70%의 정상화율(normalization)을 나타내었다. 약물투여량은 9례에서 4~6주투여후에 반응이 불충분하여 2.5mg 1일 2회로 증량하였는데 6례에서 반응을 보였으며 그중 2례에서는 정상화되었다.

3) 심박수, 혈액학적검사 및 혈액화학적 검사상 치료전후에 유의한 변동을 관찰할수 없었다.

4) 부작용으로서 안면홍조, 오심이 각각1례에서

나타났으나 일과성으로 소실되었다.

이상의 관찰결과를 종합하면 isradipine은 경증 및 중등도 본태성고혈압 치료제로서 유용하며 내약성이 좋은것으로 시사된다.

References

- 1) Hoffman P : *Behandlung Koronerer Durchblutungsstörungen mit Isoptin in der Praxis Med Klin* 59 : 1387, 1974
- 2) Murakami M, et al : *Antihypertensive effect of 4-(2-nitrophenyl)-2,6-dimethyl 1,4-dicarboxylic acid dimethylester, a new coronary dilator. Jap Heart T* 13 : 128, 1972
- 3) Guazzi M, et al : *Nifedipine a new antihypertensive with rapid action. Clin Pharmacol T* 22 : 528, 1977
- 4) Arie J, Man in't Veld : *The Place of Isradipine in the Treatment of Hypertension. AJH* 4 : 96S, 1991
- 5) Persson B, Andersson OK, Wysocki M, Hedner T, Aurell M : *Renal and hemodynamic effects of isradipine in essential hypertension. American Journal of Medicine* 86(4A) : 60, 1989
- 6) Fitton A, Benfield P : *A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in cardiovascular disease. Drugs* 40 : 31, 1990
- 7) Colin T, Dollery : *Clinical Pharmacology of Calcium Antagonist. AJH* 4 : 88S, 1991
- 8) Kirkendall WM : *Comparative assessment of first-line agents for treatment of hypertension. Am J Med* 84 : 32, 1988
- 9) Welzel D, Burger KJ, Weidinger G, et al : *Calcium antagonists as firstline antihypertensive agents : a placebo-controlled, comparative trial of isradipine and nifedipine. J Cardioasc Pharmacol* 15 : S 70, 1990
- 10) Vermeulen A, Wester, Willemse PFA, et al : *Comparison of isradipine and diltiazem in the treatment of essential hypertension. Am J Med* 84 : 42, 1988
- 11) Miller H : *Isradipine : overall clinical experience in hypertension in the United States. J Cardioasc Pharmacol* 15 : S50, 1990
- 12) Kirkendall WM : *Comparative assessment of first-line agents for treatment of hypertension. Am J Med* 84 : 94, 1988

- 13) Supachai Tanomsup, et al : *Multicentre Isradipine Dose-Confirmation Study in Thai Patients with Hypertension. Drugs 40 : 22, 1990*
- 14) Ramon F, Abarquez Jr, et al : *Isradipine Dose-Confirmation Study in Filipino Patients with Mild to Moderate Hypertension. Drugs 40 : 33, 1990*
- 15) Kirch W, Burger KJ, Weidinger G, et al : *Efficacy and tolerability of the new calcium antagonist isradipine in essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 15 : S55, 1990*
- 16) Simonsen K, Sundstedt CD : *Dose-response relationship and incidence of adverse drug reactions with isradipine in patients with essential hypertension. Am J Med 86 : 91, 1989*
- 17) Hof RP : *Comparison of cardiodepressant and vasodilator effects of PN 200-110 (isradipine), nifedipine and diltiazem in anesthetized rabbits. Am J Cardiol 59 : 37B, 1987*
- 18) Schoenberger J : *New approach to a first-line treatment of hypertension. Am J of Med 84 : 26, 1988*
- 19) Rosenquist U, Ohman KP, Schenck H, et al : *Antihypertensive and metabolic effects of isradipine in patients with hypertension and stable NIDDM (abst). J Cardiovasc Pharmacol 12 : S184, 1988*
- 20) Klauser R, Speiser P, Gisinger C, et al : *Platelet aggregation and metabolic control are not affected by calcium antagonist treatment in type II DM. J Cardiovasc Pharmacol 15 : S93, 1990*
- 21) Stein GH, Matthews K, Bannatyne RE, et al : *Long-term lipid profiled with isradipine and hydrochlorothiazide treatment in elderly hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 15 : S90, 1990*
- 22) Rauramaa R, Taskinen E, Seppanen K, et al : *Effects of calcium antagonist treatment on blood pressure, lipoproteins and prostaglandins. Am J Med 84 : 93, 1988*