

본태성 고혈압환자에서 Isradipine(Dynacirc)의 강압효과에 관한 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실

김현승 · 조재화 · 권선옥

= Abstract =

A Study of Antihypertensive Effect of Isradipine(Dynacirc)

Hyun-Seung Kim, M.D., Jae-Hwa Cho, M.D., Seon-Ok Kwon, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

Essential hypertension is an important public health problem in Korea-being common, asymptomatic, easily treatable, and often leading to lethal complication in left untreated.

The number of patients with hypertension has been significantly increased, and this factor may be an important one responsible for the increase in cardiovascular mortality during past 20 years in Korea.

As the drug therapy for hypertension needs longer period, it is very important to evaluate the efficacy and the adverse effects.

Thirty patients(17 men and 13 women) with essential hypertension were evaluated in this study. All patients had received oral Isradipine 1.25~2.5mg b.i.d. for 8 weeks.

1) The systolic and diastolic pressure were decreased significantly($166.8 \pm 9.0\text{mmHg}$ vs $147.3 \pm 12.0\text{mmHg}$, $p < 0.001$ and $100.3 \pm 4.0\text{mmHg}$ vs $90.3 \pm 6.1\text{mmHg}$, $p < 0.001$, respectively)

2) Heart rate, body weight, laboratory tests, chest X-ray, ECG studies were not changed significantly.

3) The systolic pressure was lowered by 20mmHg or more in 17 cases(56.7% of total), and the diastolic pressure was lowered by 10mmHg or more in 20 cases(66.7% of total) at 8 weeks after Isradipine admistration.

4) The adverse effects of Isradipine were edema in 3(10%), constipation in 2(6.7%), headache in 2(6.7%), and insomnia, dizziness and dry mouth in 1 patient respectively, and none of them discontinued Isradipine administration due to adverse effects.

In many patients with essential hypertension there is an effective response to Isradipine, even though there may be some mild adverse effects.

KEY WORDS : Isradipine · Hypertension · Antihypertensive drug.

서 론

고혈압은 치료가 가능한 중요한 성인병의 하나이다. 고혈압은 통증을 동반한 다른 질환과는 달리 특별한 임상적 증상을 갖고 있지 않기 때문에 일반적으로 환자들이 고혈압치료의 중요성을 인식하지 못하는 경향이 있다. 연구에 의하면 고혈압 환자에서 약물요법에 의해 혈압을 140/90미만으로 유지하면 심장혈관계의 발병 및 사망률이 저하된다고 한다. 그러므로 우리나라 성인의 질병으로 인한 사망의 원인중에 으뜸인 뇌졸중과 관상동맥 질환을 예방하기 위해 고혈압환자에서 혈압을 낮추는 것이 매우 중요하다.

지난 40년간 혈압강하제는 많이 발전되어 왔다. 고혈압의 병태생리가 점점 알려지면서 특정한 압력기전(pressor mechanism)을 공략하는 새로운 혈압강하제가 개발되어 환자의 질병상태에 따라 또 합병증의 유무에 따라 특정군의 약물을 선택해 사용할수 있게 되었다.

고혈압의 치료는 장기간에 걸쳐서 되므로 약물의 효과가 우수함은 물론이고 사용이 간편하고 부작용이 적어야 한다. 그동안 여러가지 강압제 중에 이노제와 베타수용체 차단제 그리고 혈관확장제가 많이 사용되어왔고 최근에는 칼슘차단제와 angiotensin 전환효소 억제제가 개발되어 강압제로서 함께 이용되고 있다. Isradipine은 최근에 개발된 혈압강하제로서 동맥 평활근의 칼슘통로억제에 의해 동맥을 확장시켜 혈압강하효과를 거두며 부작용이 비교적 적은 것으로 알려져 있어¹⁾, 저자들이 본태성 고혈압환자를 대상으로 본 약물을 임상연구한 바 그 결과를 보고하고자 한다.

연구대상 및 방법

1990년 7월부터 1991년 3월사이에 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과 외래 환자중 18세 이상 65세 이하의 본태성고혈압 환자가운데, 앉은자세(좌위)의 확장기 혈압이 95mmHg이상 120mmHg이하인 환자를 대상으로 하였다.

소화기 질환과 간, 신장기능에 이상이 있는 환자, 이차성 또는 악성 고혈압환자, 최근 6개월이내에

급성심근경색증을 앓은 환자, 협심증 환자는 대상에서 제외하였고, 또 맥박수 50미만의 서맥, 2도이상의 방실전도장애환자, 심부전증, 당뇨병, 기관지 천식환자 그리고 뇌졸중환자는 본 연구대상에서 제외하였다.

대상환자중에 이미 타 강압제를 복용하고 있던 환자는 2주동안 모든 강압제투여를 중단하고 그 후 3주간의 위약투여 기간을 가진후에 Isradipine을 투여하였다.

Isradipine은 1.25mg씩 1일 2회 경구투여로 시작하여 4주간 복용후 강압효과가 양호하면 동일용량의 isradipine을 4주간 더 복용케하여 총 8주간 투여하였고, 만일 4주후에 강압효과가 미흡하면(좌위 확장기혈압 \geq 95mmHg) 약용량을 두배로 늘려, 즉 2.5mg씩 1일 2회 복용케하여 총 8주간의 투약기간을 가졌다.

투약전에 이학적 검사와 각종 임상병리검사, 그리고 심전도와 흉부 X-선검사를 실시하였고, 투약 후 매 2주마다 혈압, 맥박 및 체중을 측정하고, 부작용 유무를 관찰하고, 다시 투약 8주후에 이학적검사, 임상병리검사, 심전도와 흉부 X-선검사를 시행하였다.

혈압과 맥박의 측정은 5분간 좌위에서 안정을 취한 후에 시행하였고, 다시 일어선 자세로 2분 후에 혈압과 맥박을 측정하였다. 임상병리검사에는 혈액학적 검사와 소변검사 그리고 혈청 전해질 검사와 혈청 생화학 검사가 포함되었다.

결 과

대상환자는 총 30명으로 남자 17명, 여자 13명이었으며 나이는 36세에서 64세까지로 평균 52.6세이었다(Table 1).

Isradipine의 강압효과와 맥박 및 체중의 변화는 도표와 같다(그림 1, 2, 3). 위약기간이 끝나고 isra-

Table 1. Age and sex distribution(No. of patients)

Age	Male	Female	Total
31-40	2		2
41-50	9	3	12
51-60	4	7	11
61--	2	3	5
Total	17	13	30

dipine의 투여직전의 좌위혈압은 수축기 166.8±9.0mmHg, 확장기 100.3±4.0mmHg, 맥박은 70.9±6.49회/분이었다. Isradipine의 투여 4주후의 좌위혈압은 수축기 155.7±15.0mmHg, 확장기 94.8±5.85mmHg으로 각각 11.1mmHg와 5.5mmHg가 낮아졌으며, 투약 8주후에는 수축기 혈압 147.3±12.0mmHg, 확장기 혈압 90.3±6.1mmHg으로 투약전에 비해 각각 19.5mmHg와 10.0mmHg이 낮아져, 수축기와 확장기 혈압이 다같이 유의하게 감소하였다($p<0.001$). 입위의 혈압에서도 투약전에 비해 투약후에 유의한 혈압강하를 보였는데, 투약전 수축기 혈압 167.1±10.8mmHg에서 투약 8주후에 148.1±11.9mmHg로, 확장기혈압은 투약전 101.0±4.05mmHg에서 투약8주후 90.5±7.4mmHg로 각각 19.0mmHg($p<0.001$)와 10.5mmHg($p<0.001$)가 하강되었다(Table 2). 혈압은 좌위와 입위의 자세에 따른 유의한 차이는 없었다.

맥박수는 본약물 투여전 좌위에서 70.9±6.5회/분에서 8주간투약후 75.0±7.0회/분으로 4.1회/분이 증가하였으나 통계학적의의가 없었고,입위에서도 투약전 71.5±6.5회/분에서 8주간 투약후 74.8±6.97회/분으로 약물투여로 인한 맥박의 변화는 유의하지 않았다. 또 자세(좌위와 입위)에 따른 맥박의 변화도 유의하지 않았다.

강압효과는 isradipine투여 2주후부터 나타나기

시작하여, 투약전 좌위의 수축기혈압 166.8mmHg와 확장기 100.3mmHg에서 2주후에 160.4mmHg와 95.0mmHg, 그리고 4주후에는 155.7mmHg와 94.8mmHg, 6주후에는 151.0mmHg와 91.6mmHg 그리고 8주후에는 147.3mmHg와 90.3mmHg으로 지속적으로 하강추세를 보였다.

대상환자 30명중에 Isradipine의 투여 8주후에 강압효과 판정기준(Table 3)에 따른 강압효과는 수축기혈압은 총 30예중 현저한 효과(excellent)를 보인예가 6예(20.0%), 유의한 효과(good) 11예(36.7%), 경미한효과(fair) 9예(30.0%), 그리고 효과없는 경우(poor)가 4예(13.3%)였으며, 수축기 혈압 20mmHg이상 강압되어 유의한 강압효과를 보인 예가 17명으로 전체 30예의 56.7%였다. 확장기혈압에 있어서는 총 30예중 현저한 효과(excellent)가 7예(23.3%), 유의한 효과(good) 13예(43.3%), 경미한 효과(fair) 7예(23.3%) 그리고 효과가 없는 경우(poor)가 3예(10.0%)로서 확장기혈압 10mmHg이상 강압되어 유의한 강압효과를 보인 예가 20예로 전체의 66.7%이었다.

체중의 변화는 투약전 65.2±11.24Kg에서 투약후 65.4±10.79Kg으로 투약에 따른 유의한 변화는 없었다.

약물 투여에 따른 부작용으로는 부종이 3예(10%), 변비 2예(6.7%), 두통 2예(6.7%), 그리고 불면증, 현기증, 구강건조등이 각각 1예(3.3%)씩

Table 2. Changes in blood pressure, body weight and heart rate

		Before treatment	After 4 weeks	After 8 weeks
Sitting	Weight(Kg)	65.2±11.2	65.1±10.9	65.4±10.8
	Systolic(mmHg)	166.8±9.0	155.7±15.0	147.3±12.0
	Diastolic(mmHg)	100.3±4.0	94.7±5.9	90.3±6.1
	H.R.(bpm)	70.9±6.5	73.0±7.2	75.0±7.0
Standing	Systolic(mmHg)	167.1±10.8	155.9±14.0	148.1±11.9
	Diastolic(mmHg)	101.0±10.8	95.7±6.3	90.5±7.4
	H.R.(bpm)	71.5±6.5	73.2±7.2	74.8±7.0

Table 3. Criteria for the assessment and blood pressure lowering effect of Isradipine

	Excellent	Good	Fair	Poor
Systolic BP(mmHg)	30 or more	20—29	10—19	less than 10
No. of patients	6(20.0%)	11(36.7%)	9(30.0%)	4(13.3%)
Diastolic BP(mmHg)	15 or more	10—14	5—9	less than 5
No. of patients	7(23.3%)	13(43.3%)	7(23.3%)	3(10.0%)

있었으며, 비교적 경미하여 투약을 중단할 정도는 아니었으나, 부종 1예, 변비 1예, 두통 1예에서는 부작용의 정도가 중등도였다.

Isradipine의 투약기간에 흉부 X-선 검사, 심전도, 그리고 임상병리 검사소견의 변화는 없었다.

고 안

본태성고혈압의 환자에서 혈압상승의 원인은 혈관내 혈류량의 증가도 있으나 말초혈관의 저항이 큰 원인으로 알려져있다. 이 말초혈관의 저항의 증가는 세포의 칼슘의 농도가 증가하기때문으로 알려져 있다. 따라서 칼슘이온의 혈관 평활근안으로의 이동을 차단하면 혈압강하효과를 거둘수 있다고 생각되어 칼슘길항제가 강압제로 연구개발된것이다. 현재까지 임상에서 이용되는 칼슘길항제는 verapamil, nifedipine, diltiazem등으로 이들은 서로 정도의 차이는 있지만 대체로 말초혈관과 관상동맥을 확장시켜 항고혈압제와 항협심증제로 사용되고 있다.

Isradipine은 1-4-dihydropyridine계에 속하는 제2세대 칼슘길항제로서 비교적 우수한 강압효과와 더불어 항동맥경화효과도 있는 것으로 알려져 있다²⁾. Isradipine는 위장관속에서 신속히 그리고 거의 완전히 (90~95%)흡수되어 투약후 2시간후에 최고 혈중농도에 도달된다. 이것은 또 강력한 first-pass metabolism을하여 16~18%의 bioavailability를 나타낸다고 한다. 이 약물은 약 95%가 혈청단백질에 결합되며 반감기가 8.4시간으로 작용시간이 비교적 길다³⁾. 투여된 약물의 60~65%는 소변으로 배설되고 25~30%는 대변을 통해 배설된다. 그러나 완전대사를 이루기 때문에 unchanged drug이 소변으로 배출되지는 않는다.

Isradipine은 신장기능에 영향을 받지 않으며, 노인이나 간기능장애 환자에서는 bioavailability가 높은 것(약 27%)으로 보고되고 있다. Isradipine은 digoxin, propranolol또는 hydrochlorothiazide와 같이 투여해도 약리작용에 별 영향이 없는 것으로 보고되고 있다.

Burger등⁴⁾에 의하면 86명의 고혈압환자에서 isradipine 1.25mg을 하루 2회 복용시에는 확장기

혈압이 13.8mmHg하강되었고, 2.5mg b.i.d투여시에는 확장기혈압이 19.4mmHg 하강되었으며, 각각 67%, 86%의 유효율(확장기혈압 10mmHg이상하강)을 보였는데 이는 본 연구의 유효율 66.7%보다 다소 높은데, 이것은 본 연구에서는 1.25mg을 하루 2회씩 4주간 치료한 후에 2.5mg 하루 2회로 증량하였기 때문으로 풀이된다.

Kirkendall¹⁾에의하면 isradipine 투여후 연령에 따라 혈압강하의 효과가 다소 차이가 있다. 즉 나이가 많을수록 강압효과가 다소 큰것으로 보고되고 있다.

다른 칼슘길항제와의 비교를 보면, isradipine은 diltiazem보다 강압효과가 더 크며(isradipine -26/m18, diltiazem -16/-15)⁵⁾, nifedipine과는 강압효과는 비슷하나 부작용이 nifedipine보다 적게 나타난다고 한다⁴⁾.

Isradipine은 sinus node에 선택적으로 작용하여 reflex tachycardia를 일으키지 않으며⁶⁾ verapamil이나 diltiazem과는 달리 AV node기능을 보전하기 때문에 AV block나 rhythm장애를 일으키지 않는다. 또 허혈성심장질환이 있는 경우에 심장을 보호하고 수축능력을 회복시키는 효과가 있으며⁷⁾ 항동맥경화작용도 있다고 한다⁸⁾. Isradipine은 동물실험에서 좌심실비대를 예방하는 효과가 있어 향후의 연구에서 인간에서도 비슷한 효과를 기대하고있다.

본 약물의 부작용은 주로 혈관확장으로 인해 생기는 두통,안면홍조,부종등이 있는것으로 알려져 있고 Miller⁹⁾의보고에 의하면 13.7%에서 두통, 7.3%에서 현기증, 7.2%에서 부종이 발생하였다고하며 이는 본 연구의 부작용 발생비율보다 다소 높은것으로 나타났다.

요 약

연구배경 :

본태성 고혈압은 장기간 치료를 요하는 질환으로서, 오래동안 약물을 복용함에 있어 약물의 효과와 함께 부작용의 유무가 매우 중요하다. 칼슘길항제가 항협심증뿐만아니라 강압제로도 많이 이용되고 있는데, 근래에 개발된 칼슘길항제,Isra-

dipine(Dynacirc)의 강압효과와 그 부작용유무를 관찰코저 본연구를 시행하였다.

방 법 :

본태성고혈압으로 진단된 환자 30명(남자 17명, 여자 13명)을 대상으로하여 Isradipine을 8주간 투여하여 다음결과를 얻었다.

결 과 :

1) 좌위에서 수축기 혈압은 투약전 166.8 ± 9.0 mmHg에서 8주간 투약후 147.3 ± 12.0 mmHg로, 확장기 혈압은 100.3 ± 4.0 mmHg에서 90.3 ± 6.1 mmHg로 각각 19.5mmHg와 10.0mmHg가 낮아져 유의한 강압효과를 보였다(각각 $p < 0.001$). 입위에서도 유사한 강압효과를 나타내었다.

2) 심박동수와 체중은 투약전후 유의한 변화가 없었다.

3) 강압효과의 유효율은 수축기 혈압(좌위)이 20mmHg이상 강압된 경우가 총 30예중 17예로 56.7%의 유의한 효과를 보였고 또한 확장기 혈압이 10mmHg이상 강압된 경우가 20예로 66.7%의 유의한 강압효과를 보였다.

4) 부작용으로는 부종이 3예(10%), 변비 2예(6.7%), 두통 2예(6.7%), 그밖에 불면증, 현기증, 구강건조증 등이 각각 1예씩 있었으며, 투약을 중단할 정도의 심한 부작용은 1예도 없었다.

결 론 :

이상의 결과로보아 Isradipine은 경증및 중등도의 본태성고혈압 치료제로 유용하며 부작용이 비교적 경미 하여 강압제로 사용하기 적합한 약물로 판단된다.

References

- 1) Kirkendall WM : *Comparative assessment of first-line agents for treatment of hypertension. Am J Med* 84(3B) : 32, 1988
- 2) DeKeyser P, Bouve J, Clement D, Degraef R, Meurant JP, Rorive G, VanThillo J : *Isradipine in essential hypertension : The Belgian General Practitioners' Study. Am J Med* 86(4A) : 103, 1989
- 3) Schran HF, Jaffe JM, Gonasun LM : *Clinical pharmacokinetics of Isradipine Am J Med* 84(3B) : 80, 1988
- 4) Burger KJ, Weidinger G, Welzel D : *Efficacy and tolerability of the new calcium antagonist isradipine in essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol* 1989
- 5) Vermeulen A, Wester A, Willemse PFA : *Comparison of isradipine and diltiazem in the treatment of essential hypertension. Am J Med* 84(3B) : 42, 1988
- 6) Hof RP, Salzmann R, Siegl H : *Selective effect of PN 200-110(isradipine) on the peripheral circulation and the heart. Am J Cardiol* 59 : 30B, 1987
- 7) Wada Y, Satoh K, Taira N : *Seperation of the coronary vasodilator from the cardiac effects of PN 200-110, a new dihydropyridine calcium antagonist, in the dog heart. J Cardiovasc Pharmacol* 7 : 190, 1985
- 8) MIDAS Research Group, Furberg CD : *Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study(MIDAS). Am J Med* 86(4A) : 37, 1989
- 9) Miller H : *Isradipine : Overall clinical experience in hypertension in the United States. J Cardiovasc Pharmacol* 15 : s60, 1990