

Tripamide(Normonal®)의 降壓效果에 關한 臨床觀察

釜山大學校 醫科大學 內科學教室

朴 明 培 · 鄭 泰 圓 · 孫 聖 杓
李 中 吉 · 辛 泳 祐 · 申 永 基

== Abstract ==

A Clinical Trial on Antihypertensive Effect of Tripamide(Normonal®)

Myung Bae Park, M.D., Tae Won Jung, M.D., Sung Pyo Son, M.D.

Joong Gil Lee, M.D., Yung Woo Shin, M.D., Young Kee Shin, M.D.

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

Antihypertensive effect and side effect of Tripamide(Normonal®) was studied in 22 cases of essential hypertension using 15mg once daily regimen for average period of 9 weeks.

1) Antihypertensive effect

Average reduction of 25 mmHg in systolic and 19 mmHg in diastolic pressure was observed and reduction rate was 15.7% and 17.6% respectively. The overall effect rate was 86%.

The blood pressure lowered significantly in 1 week of treatment both in systolic and diastolic pressure and the extent of fall in systolic pressure approached near the level of maximum reduction in 2 weeks of administration and that of diastolic after 5 weeks of treatment.

2) Laboratory tests and side effect

There was no significant changes in individual and mean value of Na, K, Cl, BUN, creatinine, uric acid, fasting blood sugar, cholesterol, GOT, GPT studied before and after treatment except one case showing elevation of uric acid.

No significant side effect was observed during trial except of 2 cases of transient diuretic effect.

結 論

本態性高血壓에 대한 藥物療法の 目的은 血壓을 降下시킴으로써 心血管系의 退行性病變의 進전을 저지시켜 死亡率을 저하시킴에 있는 것이다¹⁾. 그리고 근래에 많은 효과적인 降壓劑의 개발로 말미암아 血壓의 調節이 가능해짐으로써 合併症의 出現을 감소내지는 지연시키는데 크게 기여하고 있다.

降壓劑使用에 있어서 一般적인 藥物選擇의 순서는 먼저 thiazide系藥劑를 쓰고 상태에 따라 적절히 他降壓劑를 追加併用하는 것이 一般적인 순서이다²⁾. 그런데

thiazide系藥劑를 쓸 경우 血糖值, 尿酸值, 尿素窒素值, cholesterol值등을 上昇시키는 것이 缺點이다^{3~5)}.

N-(4-Aza-endo-tricyclo[5,2,1,0^{2,6}] decan-4-sulfamoyl benzamide(Tripamide, Normonal®)는 1970년 Hamano 등⁶⁾에 의해서 合成된 Sulfamoyl 安息香酸誘導體로서 $C_{16}H_{23}N_3O_3SCl$ 의 分子式을 가지는 非 thiazide系의 새로운 降壓利尿劑에 속한다.

著者들은 釜山大學病院 內科外來에서 治療한 本態性高血壓患者 19例와 聖母도病院에서 治療한 3例 計22例를 對象으로 하여 Tripamide(Normonal®)의 降壓效果, 血液化學檢査成績 및 副作用을 觀察하여 報告하는 바이다.

Table 1. Severity of Patients by Diastolic Pressure and Target Organ Involvement

diastolic pressure(mmHg)	No.	*TOI(WHO)	No.
mild(90~115)	18	stage I	14
moderate(115~130)	2	stage II	4
severe(130↑)	2	stage III	4

* target organ involvement

觀察對象 및 方法

觀察對象患者는 22例 全例가 本態性高血壓이었으며 男子 13例 女子 9例이었고 年齡은 40歲에서 64歲사이였고 平均年齡은 53歲였다. 藥劑投與前 1~2週間の 平均收縮期血壓은 坐位에서 165.0 mmHg, 擴張期血壓은 108.64 mmHg 였다. 그리고 平均擴張期血壓을 基準으로 하였을 때 輕症 18例, 中等度 2例, 重症 2例였고 표적기관(target organ)침습도에 의한 WHO分類로는 stage I이 14例, stage 2가 4例, stage 3이 4例였다 (Table 1). 血壓測定은 外來診療時間인 午前 10~12時 사이에 坐位에서 測定하였고 擴張期血壓은 Korotkoff의 제 5期를 기준으로 하였다. 投藥은 每日 午前 10時 頃에 15 mg 을 1回服用케 하였고 投藥후 觀察간격은 대부분 1週간격으로 하였으나 3例에서는 처음 1週間은 每日 혹은 2~3日 간격으로 하였고 3例에서는 1~3個月間 거의 每日 自家에서 測定記錄한 것을 참고하였다. 觀察期間은 平均 9週로서 비교적 長期間이었는데 3週가 2例, 5週 2例를 제외하면 全例에서 6週以上 觀察를 계속할 수 있었고 3個月以上 觀察할 수 있었던 例가 6例였다.

血液化學檢査는 輕소食事を 取하게 하고 早朝空腹時에 採血하였고 投藥開始前에 1回 그리고 投藥後 3~4週에 반복測定하였는데 4例에서는 投藥後 3~4回檢査하였고 이경우에는 平均値를 取하였다.

成 績

1) 降壓效果

觀察例 22例의 藥物投與前 平均收縮期血壓 165.0 mmHg, 擴張期血壓 108.64 mmHg 에서 投與後最終血壓은 各各 139.09 mmHg, 89.54 mmHg 로서 收縮期血壓이 26 mmHg($p<0.01$), 擴張期血壓이 19 mmHg($p<0.01$)의 下降을 보여 投與前에 比해서 各各 15.7%, 17.6%의 低下率을 보였다(Table 2).

投藥期間別로 보면 收縮期血壓은 投藥前 165.0 mm

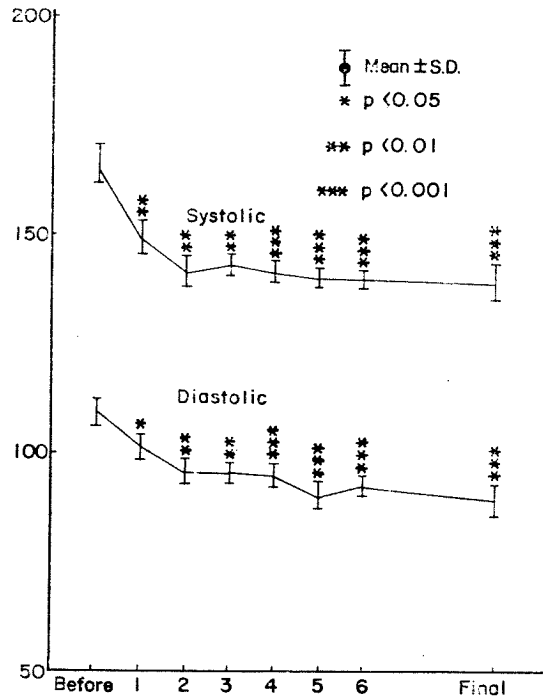


Fig. 1. Weekly changes in blood pressure by treatment.

Hg에서 投藥 1週에 148.17 mmHg 로서 10.3%, 2週後에는 141.17 mmHg 로서 14.55%, 4週後에는 141.42 mmHg 로서 14.55%, 5週 및 6週後에는 각각 140.0 mmHg 로서 15.15%의 下降을 보여 投藥 1週에 有意한 ($p<0.01$)下降을 보이고 2週後에 거의 最大效果에 가깝게 下降됨을 볼 수 있었다. 그리고 擴張期血壓은 投與前 108.64 mmHg 에서 投藥 1週에 101.05 mmHg 로서 6.48%의 下降을($p<0.05$), 2週 3週에는 각각 95.58 mmHg, 95.63 mmHg 로서 12.04%, 그리고 4週後에는 94.28 mmHg 로서 12.96%, 5週後에는 90.0 mmHg 로서 16.66%의 下降을 보여 投藥 1週에는 收縮期血壓에 比해서 下降의 정도가 적었으며 2週後에는 1週의 2倍정도 그리고 5週後에 가서 最大效果에 가까운 下降을 보였다(Table 3, Fig. 1).

降壓效果의 判定은 收縮期血壓 30 mmHg 以上, 擴張

Table 2. Changes in Blood Pressure before and after Treatment(22 cases)

	before Tx	after Tx	lowering	percentile reduction	significance
systolic(mmHg)	165.00±18.52	139.09±16.59	26	15.7%	p<0.001
diastolic(mmHg)	108.64±11.25	89.54± 8.30	19	17.6%	p<0.001

Table 3. Weekly Changes in Blood Pressure by Treatment

Week	Blood Pressure(mmHg)		Percentile Reduction(%)	
	systolic	diastolic	systolic	diastolic
before	165.0 ±18.52	108.64±11.25	—	—
1 st week	148.17±16.15**	101.05±11.50*	10.30	6.48
2 nd	141.17±16.15**	95.59±11.44**	14.55	12.04
3 rd	143.75±16.28**	95.63± 9.81**	13.33	12.04
4 th	141.42±13.50***	94.28± 8.52***	14.55	12.96
5 th	140.0 ±10.35***	90.0± 7.56***	15.15	16.66
6 th	140.0 ± 8.16***	92.5± 5.0 ***	15.15	14.81
final	139.09±16.59	89.54± 8.30***	15.70	17.60
	*p<0.05	**p<0.01	***p<0.001	

Table 4. Overall Hypotensive Effect of Tripamide (Normonal®)

	No.	Percentage(%)
excellent	17	77
good	1	4.5
fair	1	4.5
ineffective	3	14

期血壓 15 mmHg 以上の 동시下降을 보인 경우를 著効, 그리고 위의 조건중 어느하나만 해당되든지 收縮期血劑 20 mmHg 以上, 擴張期血壓 10 mmHg 이상의 동시下降을 보인 경우를 有効로 하였고 收縮期血壓 10 mmHg 以上 擴張期血壓 5 mmHg 이상의 下降을 보인 경우를 輕効로 하였으며 이에 못 미치는 경우를 無効로 하였다. 이런 判定基準을 따를 경우 著効 17例로서 77%, 有効 및 輕効가 각각 1例로서 각각 4.5%, 無効가 3例로서 14.0%로서 전체적인 有効率은 86%였다 (Table 4).

그리고 投藥完了後 擴張期血壓이 90 mmHg 혹은 그 以下로 된 경우가 14例(64%), 90~100 mmHg 로 下降된 例가 6例였으며 2例에서는 投藥前 100 mmHg 이던 것이 그대로 變動을 보이지 않았다.

2) 血液化學檢査成績

血清 Na, K, Cl 모두 投藥前後에 正常범위내에 있었으며 有意한 變動을 볼 수 없었다. BUN, creatinine, cholesterol, 空腹時血糖值, GOT, GPT 등 모두 有意한 變動이 없었으며 尿酸도 平均値에 있어서는 投藥前後에 變動이 없었으나 1例에서 2.4 mg%이던 것이 投藥後 8.6 mg%로 上昇됨을 보았다(Table 5).

3) 副作用

1例에서 投藥다음날 부터 2~3日間 性慾減退를 호소하였으나 1週後에는 正상으로 돌아왔는데 아마도 精神的인 영향이 아닌가 추측되며, 2例에서 投藥後 3~4日間 尿量 및 排尿回數의 增加를 보인 例가 있었으나 이것도 1週後에는 正상으로 되었다.

考 按

Thiazide 系利尿降壓劑는 현재 高血壓治療의 第一選擇藥으로서 아직도 가장 넓게 이용되고 있다. 그러나 副作用으로서 低K血症, 尿酸血症, 耐糖能低下, cholesterol 値上昇등^{3~5)}이 있어서 特히 糖尿病이나 痛風이 있는 경우에는 사용이 제한되며 高血壓과 같은 長

Table 5. Laboratory Findings before and after Treatment

Test	before	after	significance
Cholesterol(mg%)	170.8 \pm 26.56	173.7 \pm 27.30	NS
BUN(mg%)	14.4 \pm 3.92	15.6 \pm 3.48	NS
Creatinine(mg%)	1.0 \pm 3.48	1.02 \pm 0.17	NS
Uric acid(mg%)	5.86 \pm 1.60	6.4 \pm 1.19	NS
FBS(mg%)	85.2 \pm 3.42	87.4 \pm 2.72	NS
GOT(I.U./L)	20.0 \pm 6.77	26.7 \pm 7.58	NS
GPT(I.U./L)	20.58 \pm 8.77	23.3 \pm 9.00	NS
Na(mEq/L)	140.3 \pm 3.86	141.2 \pm 1.99	NS
K(mEq/L)	4.12 \pm 0.40	4.22 \pm 0.39	NS
Cl(mEq/L)	104.1 \pm 3.11	104.5 \pm 5.06	NS

期治療에 있어서는 항상 이러한副作用에 주의하지 않으면 안된다. Sulfamoylbenzamide인 Tripamide(Normonal[®])는 이러한副作用을 경감시킬 목적으로 개발된 降壓利尿劑中の 하나이며 그 降壓效果에 대해서는 많은學者들에⁷⁻¹⁰⁾ 의해서 血壓正常化率이 높은 것으로 인정되고 있으며 利尿作用에 대해서도 thiazide系利尿劑에 비해서 作用이 완화하며 K排泄이 적고 用量反應曲線의 勾配도 완만한 것으로 報告^{11,12)}되고 있다.

Tripamide(Normonal[®])는 經口投藥時 3~4時間에 最高血中濃度에 도달하며 半減期는 9.4時間으로 持續型的 降壓劑로서 대부분의 경우 1日 1回 投與가 가능한 편리한 藥劑이며 그 作用機轉은 降壓利尿劑의 일반적인 降壓機轉으로서 末梢血液量 및 細胞長液量의 減少가 생각되나 長期間連用後의 降壓作用은 도리어 末梢血管抵抗의 低下가 主된 作用機轉으로 主張되고 있다¹³⁾. 그리고 末梢血管抵抗低下의 說明으로서 血管平滑筋의 活動電位를 억제하여 血管平滑筋의 緊張의 緩和를 초래함으로써 降壓作用을 나타낸다고 한다.

Tripamide(Normonal[®])의 降壓效果에 대한 여러 研究家들의 報告成績을 보면 Kagoshima 등¹⁴⁾은 收縮期血壓 23 mmHg, 擴張期血壓 13 mmHg 의 下降, 最終有效率 78.5%, Shiikai 등¹⁵⁾은 收縮期血壓 23 mmHg, 擴張期血壓 10.4 mmHg 下降, 有效率 79%를 報告하였고 Yama-Kami 등¹⁶⁾은 使用 1個月後成績으로서 收縮期血壓 20 mmHg, 擴張期血壓 11 mmHg 의 下降을 그리고 87%의 有效率을 보고하였다. 한편 Kawasaki 등¹⁷⁾은 1週間 使用成績에서 收縮期血壓 24 mmHg, 擴張期血壓 9 mmHg 의 下降과 有效率은 本態性高血壓에서는 80% 二次性高血壓에서는 25%라 하였고 平均 9週의 長期投與群에서는 平均血壓 14 mmHg 의 下降을

보았다고 하며 Kubo 등¹⁸⁾은 87%, Saito 등¹⁹⁾은 65~80%의 有效率을 各各 報告하였다. 著者들의 成績은 收縮期血壓 26 mmHg, 擴張期血壓 19 mmHg, 有效率 86%로서 대체로 위의 著者들과 비슷한 結果를 얻었다.

投藥期間과 降壓效果에 관한 報告를 보면 Yamakami 등¹⁶⁾은 投與後 1~2일에 下降하기 시작하고 일단 조금上昇되든지 혹은 계속 下降하여 漸次 1週日後에는 治療前血壓에 비해서 有意하게 下降함을 報告하였고 앞에서 報告한 Kawasaki 등¹⁷⁾은 1週日使用에서 有意한 下降과 80%의 有效率을 보았다고 하였다. 그리고 Shiikai 등¹⁴⁾은 2週後에 收縮期血壓, 擴張期血壓 모두 治療前血壓에 비해서 有意한 下降을 보이고 이후 계속 안정된 血壓値를 보이며 8~16週에는 더욱 下降하였다고 하였고 Kagoshima 등¹³⁾은 4~8週에 降壓效果가 最大이고 12週後와 最終投與後의 有效率에는 差異가 없었다고 하였다.

著者들의 경우 投與 1週에 收縮期血壓, 擴張期血壓 모두 有意한 下降을 보였으나 擴張期血壓은 收縮期血壓에 비해서 下降의 程度가 적었으며 收縮期血壓은 投與 2週後에 거의 最大效果에 가까웠으나 擴張期血壓은 5週後에 가서 最大效果에 가깝게 下降되었다.

血液化學檢査上 藥物使用 前後의 變動을 보면 Shiikai 등¹⁵⁾은 Na, K, Cl 등의 電解質, BUN, Creatinine, 尿酸値, 空腹時血糖, GOT, GPT, cholesterol 등에서 有意한 變動을 볼 수 없었다고 하며 Yamakami 등¹⁶⁾은 K가 약간 低下되는 경향을 보였지만 正常範圍內에 있었다고 하며 投與前과 投與後 6個月, 12個月間에 有意한 差異를 볼 수 없었다고 하였다. 그리고 空腹時血糖, GOT, GPT 등은 正常이었고 BUN이 31例中 2例에서 경한 上昇을 보였다고 하였다. Kagoshima 등¹⁴⁾

의 報告에서도 Na, K, Cl, 尿酸値, BUN, Creatinine, 空腹時血糖 등 모두 正常이었다. 著者들의 觀察例에서도 Na, K, Cl, BUN, Creatinine, GOT, GPT, 空腹時血糖, cholesterol 등에서 有意한 變動을 볼 수 없었고 平均値에서는 有意한 變動은 없었으나 1例에서 尿酸値의 上昇을 보였다.

副作用으로서는 Shiikai 등¹⁵⁾이 1例에서 肩部不快感을 호소하였으나 아마도 藥物때문은 아닌듯 하다고 하였고 Kagoshima 등¹⁴⁾은 1例에서 顔面의 熱感을 경험하였으나 곧 자연소실되었으며 Masuyama 등¹⁸⁾은 179例의 觀察例中 發疹 및 搔痒感이 4例, 脫力感이 1例에서 나타났으나 methylchlorthiazide 보다 甚한 것은 아니었다고 하였다.

本 研究에서도 1例에서 性慾減退를 호소하였으나 곧 소실되었고 2例에서 投與 3~4일에 걸쳐서 尿量增加, 排尿回數의 一時的增加를 보였으나 이것도 1週以內에 없어졌다. Yamakami 등¹⁶⁾이 投藥後 利尿效果가 있는 例와 없는 例가 半半 정도가 된다고 하고 利尿效果는 처음 1~3日間의 一過性인 것이라 報告한 바 있다.

要 約

本態性高血壓 22例를 對象으로 하여 Tripamide(Normonal®)을 1日 1回 15 mg 을 平均 9週투여하여 降壓效果, 副作用등을 檢討하였다.

1) 降壓效果: 收縮期血壓 26 mmHg, 擴張期血壓 19 mmHg 의 下降을 보여 그 低下率은 각각 15.7%, 17.6%였고 전체적인 有効率은 86%였다. 血壓下降은 收縮期, 擴張期 모두 投藥 1週에 有意하게 下降하였고 收縮期血壓은 投藥 2週後에, 擴張期血壓은 5週後에 最終效果에 가까운 下降을 보였다.

2) 血液化學檢査成績: 投藥前後에 Na, K, Cl, BUN, creatinine, 空腹時血糖, cholesterol, GOT, GPT 등의 有意한 變動을 볼 수 없었고 1例에서만 尿酸値의 上昇을 보였다.

3) 副作用: 2例에서 一過性인 利尿效果가 있었으나 곧 소실되었다.

REFERENCES

- 1) Smirle, F.H.: *The prognosis of untreated and overtreated hypertension and advantage of early treatment.* Amer. Heart J., 83:825, 1972.
- 2) Koch-Weser: *Correlation of pathophysiology*

and pharmacotherapy in primary hypertension. Amer. J. Cardiol., 32:499, 1973.

- 3) Wilkins, R.W.: *New drugs for the treatment of Hypertension.* Ann. Int. Med., 50:1, 1959.
- 4) Monrol, K.E., et al.: *Effect of chlorothiazide therapy on serum uric acid and uric acid excretion.* New Eng. J. Med. 261:290, 1959.
- 5) Grim, R.H., et al.: *Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoprotein in mildly hypertensive patients, A double blind controlled trial.* Ann. Int. Med., 94:7, 1981.
- 6) Hamano, H., et al.: *Diuretic-3-Sulfamoyl-4-chlorobenzamide derivatives.* Chem. Abs. 78: 364, 1973.
- 7) Saito, Z., et al.: *Clinical trial of new antihypertensive drugs, E-614, Shindan to Chiryo,* 64(11):2158, 1976.
- 8) Kubo, H., et al.: *Hypotensive effect and side effect of sulfamoyl chlorobenzoate.* Jap. J. Geriatr., 14(3):205, 1977.
- 9) Takahashi, E., et al.: *Clinical trial of non-thiazide antihypertensive drug(E-614) in essential hypertension.* Pharmacol. and therapy., 6(9):2489, 1978.
- 10) Kawasaki, K., et al.: *Hypotensive effect of non-thiazide diuretic drug, Sulfamoyl benzamide(E-614).* Jap. J. Clin. Exp. Med., 56(2): 566, 1979.
- 11) Kobayashi, M., et al.: *Diuretic action of N-(4-Aza-endo-tricyclo[5,2,1,0^{2,6}] decan-4-yl)-4-chloro-3 sulfamoylbenzamide in rat and dog.* Shindan to Shinyaku, 16(4):1001, 1979.
- 12) Noguchi, M., et al.: *Diuretic effect on one dose and 25 weeks administration of N-(4-Aza-endo-tricyclo[5,2,1,0^{2,6}] decan-4-chloro-3 sulfamoyl benzamide(TDS) in rat.* Yakubtsu Ryoho, 12(4):539, 1979.
- 13) Tobian, L: *Why do thiazide diuretics lower blood pressure in essential hypertension?* Annual Rev. Pharmacol., 7:399, 1967.
- 14) Kagoshima, T., et al.: *Clinical study of long term administration of non-thiazide diuretics, Tripamide(E-64).* Rinsho to Keukyu, 58(2): 591, 1981.

- 15) Shiigaii, T., et al.: *personal correspondance.*
 - 16) Yamakami, T., et al.: *Hypotensive effect and side effect of sulfamoyl chlorobenzoate Jap. J. Geriat., 14:205, 1977.*
 - 17) Masuyama, Y., et al.: *Clinical trial of non-thiazide diuretics, sulfamoyl benzamide Tripamide, (E-614) in essential hypertension. Igaku no Ayumi, 58(2):928, 1980.*
-