

Tripamide (Normonal®)의 강압효과에 관한 임상적 관찰

충남대학교 의과대학 내과학교실

송 재 화 · 안 승 운

= Abstract =

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

Jae Hwa Song, M.D. and Seung Woon Ahn, M.D.

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

The antihypertensive effects of once-daily 15mg dose of tripamide(Normonal®) were observed in 30 cases of essential hypertension, and the results were as follows;

- 1) Mean drop in systolic and diastolic pressure were 30 mmHg and 16 mmHg, respectively.
- 2) In 76.7% of cases, good or fair control of blood pressure was resulted.
- 3) There was no significant difference in heart rate before and after treatment.
- 4) There was no significant difference in serum K, BUN, and FBS before and after treatment.
- 5) There was no any other side effect which required discontinuing the treatment.

서 론

최근까지 고혈압에 대한 여러가지 약물요법이 사용되어 왔으며 이러한 약제는 작용기전에 따라 이노제, 혈관확장제, 그리고 교감신경차단제등으로 분류할 수 있다. 이중 thiazide 계 이노제가 고혈압의 기본치료제로 흔히 사용되어 왔으며 다른 약제들과 병용치료하는 것이 일반적인 관례이었으나 장기간 사용하였을 때 부작용이 나타날 수 있다는 문제점이 있다.

최근 개발된 Tripamide (Normonal®), N-(4-Azaendo-tricyclo[5.2.1.0²⁶]decan-4-yl)-4-Chloro-3-sulfamoylbenzamide는 비 thiazide 계의 강압이노제로서 혈관평활근의 이완작용 및 이노제에의해 강압작용을 나타내는 것으로 알려져 있고^{1,2)}, Tripamide(Normonal®)를 경구투여 (15mg/1일) 하였을 경우 3~4시간에 최고혈중 농도에 도달하고 반감기는 약 9.5시간으로 혈중반감기가 비교적 길어서³⁾ 작용시간이 오래 지속되어 투약이 간편하고 부작용이 거의 없다는 잇점이 있다.

저자들은 충남대학교 의과대학 부속병원 내과에서

진료받은 본태성고혈압 환자를 대상으로 하여 8주동안 Tripamide(Normonal®)를 1일 1회 15mg-을 투여하면서 강압효과, 맥박의 변동, 부작용의 발생여부를 관찰하고 혈중 K⁺, BUN 및 혈당에 미치는 영향등을 검토하여 그 성적을 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

관찰대상은 1982년 10월부터 1983년 3월까지 충남대학교 의과대학 부속병원 내과에서 진료받은 본태성고혈압 환자로서 전에 다른 약으로 치료를 받지 않거나 다른 치료제로서 효과가 없었던 환자이며 당뇨병, 통풍, 간장장애, 심한서맥등의 합병증이 동반되지 않은 환자로 관찰기 2주간 및 투약기 8주간동안 계속 경과의 관찰이 가능하였던 예를 강압효과 분석의 대상으로 하였다.

연령은 31세~73세(평균 55.4세)이었고 성별은 남자 18명, 여자 12명이었다.

대상환자의 혈압은 수축기 160mmHg, 이완기 95 mmHg 이상의 범위내에 있었으며 관찰기간 중에는 다

Table 1. Antihypertensive Effect of Tripamide (Normonal®)

Case	Age	Sex	Chest P-A	Fundus (k-w)	E.C.G.	Blood Pressure(mmHg)		Heart rate (/min)	
No.						Before Tx.	After Tx.	Before Tx.	After Tx.
1	50	F	Cradiomegaly	II	L.V.H	170/120	130/95	98	89
2	51	F	W.N.L	I	ST-T change	160/110	120/90	89	90
3	47	M	W.N.L	II	W.N.L	170/120	130/95	85	85
4	50	M	Cradiomegaly	II	L.V. Strain	170/110	140/95	64	64
5	63	M	W.N.L	II	L.V.H	160/110	130/90	96	84
6	53	M	W.N.L	II	W.N.L	160/110	140/80	85	76
7	59	M	Cradiomegaly	I	L.V. Strain	170/110	130/90	80	68
8	52	F	W.N.L	I	W.N.L	170/110	140/90	80	72
9	43	M	W.N.L	I	ST-T change	160/110	120/80	66	65
10	69	M	Cradiomegaly	II	L.V.H	180/100	170/100	64	65
11	73	M	W.N.L	II	L.V.H	160/110	150/105	85	84
12	58	F	W.N.L	W.N.L	ST-T change	160/110	130/90	95	88
13	46	M	W.N.L	I	W.N.L	190/110	140/100	85	83
14	53	M	W.N.L	W.N.L	W.N.L	170/110	130/80	88	81
15	44	F	Cradiomegaly	II	L.V.H	160/100	130/80	82	72
16	70	F	Cradiomegaly	I	L.V.H	160/100	150/95	68	68
17	50	F	W.N.L	W.N.L	W.N.L	190/110	130/105	97	95
18	72	M	W.N.L	II	L.V.H	180 110	140/90	90	90
19	70	M	W.N.L	I	LV Strain	160/100	130/80	90	90
20	74	M	Cradiomegaly	II	L.V.H	180/110	140/70	72	68
21	67	M	Cradiomegaly	II	L.V.H	220/110	180/105	82	78
22	61	F	W.N.L	I	L.V.H	160/110	120/90	90	80
23	50	M	W.N.L	W.N.L	L.V. Strain	160/105	150/100	85	79
24	43	F	W.N.L	W.N.L	W.N.L	160/110	120/80	87	80
25	31	M	W.N.L	I	W.N.L	160/110	150/105	70	71
26	46	M	W.N.L	I	LV Strain	160/110	150/105	70	71
27	57	F	Cradiomegaly	II	L.V.H	180/95	140/90	78	75
28	54	M	W.N.L	W.N.L	W.N.L	160/95	140/90	92	92
29	58	F	W.N.L	I	W.N.L	170/100	160/95	65	70
30	51	F	W.N.L	II	LV Strain	200/110	160/105	72	72
Mean±S.D.						170.3 / 107.8 ±14.4 / ±5.9	*140.3 / 91.3 ±15.6 / ±9.5	81.7 ±10.5	# 78 ±9.3
k-w; keith-wagener grade						ECG; Electrocardiography			
Tx; Treatment with Tripamide						W.N.L; Within normal limit			
* ; p<0.01						# ; No Significance			
						LVH; Left ventricular hypertrophy			
						SD; Standard deviation			

Table 2. Changes in Laboratory Data before and after Tripamide Administration

Case No.	Age	Sex	K(mEq/L)		BUN(mg%)		FBS(mg%)	
			BT	AT	BT	AT	BT	AT
1	46	M	4.5	5.0	16.0	12.8	75	76
2	50	M	4.5	3.8	18.0	15.4	81	90
3	69	M	4.6	4.3	12.3	18	100	90
4	51	F	3.8	4.0	18.0	12.0	95	89
5	44	M	3.7	3.9	12.3	12.3	91	80
6	50	M	4.7	4.3	15.0	12.5	85	95
7	67	M	4.4	4.9	10.0	15.0	95	102
8	53	M	4.3	4.2	13.0	18.0	97	87
9	69	M	4.1	3.9	15.0	16.1	86	92
10	70	M	3.9	3.6	16.0	19.0	90	98
11	46	M	4.4	4.2	17.0	18.0	88	95
12	73	M	3.8	4.4	17.0	15.0	93	87
13	50	F	4.0	4.3	18.0	15.0	87	95
14	58	M	4.3	4.1	11.0	10.0	85	92
15	58	F	4.0	3.9	16.0	12.0	82	97
Mean±S.D.			4.2 ±0.3	#4.2 ±0.4	15.0 ±2.6	#14.7 ± 2.7	88.7 ±6.7	#91.1 ± 6.8

BT; Before Treatment

AT; After Treatment

; No Significance

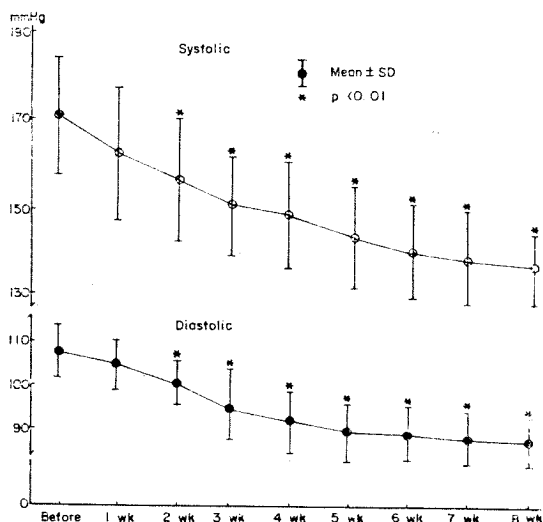


Fig. 1. Changes in blood pressure before and after tripamide administration in patients with hypertension.

른 강압제의 투약을 중지하였고 심전도, 안저검사, 흉부X선검사, 생화학적검사 및 기타 필요한 검사를 실시하였다.

Tripamide(Normal[®]) 투여는 1일 1회 15mg을 매일 아침 식사후에 복용하였으며 1주일마다 내원하여 5분이상 안정후 와위에서 동일한 사람이 2회씩 혈압 및 맥박을 측정하여 평균하였다.

확장기 혈압은 Korotkoff의 제 5기를 기준으로 측정하였고 강압효과의 판정은 와위에서 확장기 혈압을 기준하여 저효(Good), 유효(Fair), 경효(poor), 및 무효(Failure)로 구분하였던 바 저효는 투약후의 확장기 혈압이 90mmHg 이하일 때, 유효는 100mmHg 이하로 하강하거나 10 mmHg 이상의 지속적인 강압효과를 보였을 때, 경효는 보다 작은 정도이나 지속적인 강압효과를 보였을 때, 무효는 확장기 혈압의 지속적인 강하가 관찰되지 않을 때로 하였다.

8주간의 투약 후에도 혈청 K, BUN, glucose 등을 측정하고 기타 임상적 관찰을 실시하여 부작용 유무를 알아 보고자 하였다.

관 찰 성 적

대상환자 30예의 중요한 임상조건 및 8주간의 Tripamide(Normonal®) 투여에 의한 와위에서의 강압정도 맥박의 변화는 표 1에서 볼 수 있는 바와 같다.

Tripamide(Normonal®) 투여 8주후 수축기 혈압은 치료전의 평균 170.3 ± 14.4 mmHg에서 치료후 140.3 ± 15.6 mmHg로 평균 30 mmHg 하강하였으며 ($p < 0.01$), 확장기 혈압은 치료전의 평균 107.8 ± 5.9 mmHg에서 치료후 91.3 ± 9.5 mmHg로 평균 16 mmHg 하강하였다. ($p < 0.01$) (제 1 표).

맥박수는 치료전 81.7 ± 10.5 회에서 치료후 78.0 ± 9.3 회로 유의한 차이가 없었다(제 1 표).

투약 2주일 후의 수축기 및 이완기 혈압은 각각 153 ± 16.4 mmHg, 98.3 ± 6.6 mmHg로 유의한 강압효과가 있었고 ($p < 0.01$) 시간이 경과함에 따라 점차 더 감소하는 듯한 경향을 나타내었다(제 1 도).

치료전후의 확장기혈압을 기준으로 검토한 치료효과 판정은 투약후의 확장기 혈압이 90 mmHg 이하인 저효가 대상환자 30예 중 16예 (53.3%), 100 mmHg 이하이거나 10 mmHg 이상의 지속적인 강하를 보인 유효가 7예 (23.4%), 미소하나 지속적인 강압효과를 보인 경효가 6예 (20%)이었고 1예 (3.3%)에서는 강압효과를 인정할 수 없었다.

혈중 BUN 및 공복시 혈당은 치료전후 유의한 증가나 감소를 나타내지 않았다(제 2 표).

Tripamide(Normonal®) 복용중 1예에서 2주째에 안면홍조가 나타났으나 그 정도가 경미하여 지속적인 약물투여가 가능하였다.

고 안

고혈압환자에 있어서 장기간의 효과적인 치료가 심맥관계의 부하를 감소시킬뿐 아니라 뇌, 신장 및 다른 기관의 혈관장애의 발생 및 진행을 방지하는데 효과적이라는 것이 여러 임상연구의 결과로⁴⁻⁶⁾ 잘 알려져 있다.

그러나 본태성고혈압의 약물요법은 장기간의 치료 특성때문에 그 효과가 지속적이고 사용이 간편하고 내성이 없으며 부작용이 경미하여야 하나 이러한 이상적인 조건을 충족하는 강압제는 아직 찾아 보기가 힘들다.

thiazide 계 이뇨강압제는 약효면에서 개인차가 적고

작용이 비교적 천천히 나타나면서 안전하게 사용할 수 있고, 다른 약제와 병용해서 상승효과가 있으며, 내성이 적다는 점등으로⁷⁾ 1950년대 말경부터 여러나라에서 고혈압의 기본치료제로서⁸⁾ 널리 사용되어 왔으나 1964년에 이르러 Schoenfield 및 Goldberger⁹⁾가 thiazide 계이뇨강압제에 따른 문제점을 제시했고 최근 Grimm 등¹⁰⁾은 thiazide 계 이뇨강압제를 사용하였을 경우 고지혈증을 일으킨다는 것을 관찰하였으며 종전부터 부작용으로 주목되었던 저 K⁺혈증, 과요산혈증, 과혈당증과 더불어 동맥경화의 위험인자가 될 수 있다고 지적하였다.

Tripamide(Normonal®)는 임상실험 결과 정상 혈압 동물에서는 영향을 주지 않으나 자연발증 고혈압, 식염고혈압 rat에서 경구 투여로 특이한 강압작용을 나타내었고¹¹⁻¹²⁾ 노랑, Na⁺, Cl⁻의 배설은 촉진되나 triazide 계 이뇨강압제에 비해 그 용량 반응곡선치가 완만하며 신동맥 혈류량 및 사구체 여과량과 같은 신기능에는 영향을 미치지 않는다 하였으며¹²⁾ 당대사에도 Alloxan의 투여에 의해서 유발된 당뇨병 rat에 있어서 내당능의 저하는 관찰되지 않았다고 하였다. 또한 본태성 고혈압 rat의 적출장간막 혈관의 K⁺ 구축을 억제하여 평활근의 이완작용이 나타난다고 하였다.

Tripamide(Normonal®)의 강압효과에 대한 여러학자들의 임상연구 결과를 보면 Saito 등¹³⁾은 65~80%, Kubo 등¹⁴⁾과 Takahashi 등¹⁵⁾은 각각 87%, 76%라고 하였으며 Kawasaki 등¹⁶⁾은 본태성고혈압에서는 80%, 2차성고혈압에서는 25%의 강압효과가 있다고 하였다.

저자들의 경우에는 저효가 16예, 유효 7예로 76.7% (30예중 23예)의 강압효과를 보였다.

혈중 K⁺, BUN은 추적검사가 가능하였던 15예에서 투약전후를 비교하였을 때 투약전 각각 4.2 ± 0.3 mEq/l, 15.0 ± 2.6 mg%에서 투약후 4.2 ± 0.4 mEq/l, 14.7 ± 2.7 mg%로 유의한 차이를 보이지 않았으며 혈당의 경우에서도 투약 전후가 각각 88.7 ± 6.7 mg%, 91.1 ± 6.8 mg%로 공복시 혈당에 영향을 거의 미치지 않는 것으로 나타났다.

Tripamide(Normonal®)는 1일 1회 투약으로도 중등도의 지속적인 강압효과를 유지할 수 있으며 사용이 간편하고 내성 및 부작용이 적어 고혈압의 장기 치료제로서 많이 이용될 수 있을 것으로 보였다.

결 론

저자들은 충남대학교 의과대학 부속병원 내과에서

진료받은 본태성 고혈압 환자 30예를 대상으로 하여 Tripamide(Normonal®) 15mg 을 8주간 투여한 후 강압효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Tripamide(Normonal®) 투여후 수축기 및 확장기 혈압이 각각 평균 30 mm Hg 및 16 mmHg 하강하였다.

2) Tripamide(Normonal®)의 강압효과는 저효 53.3%, 유효 23.4%, 경효 20%, 무효 3.3%. 저효 및 유효의 예가 전체의 76.7%로 중등도의 강압효과를 나타내었다.

3) Tripamide(Normonal®) 투여에 의해서 맥박수의 변화는 관찰할 수 없었다.

4) Tripamide(Normonal®) 투여에 의한 혈중 K⁺, BUN, 및 공복시 혈압의 유의한 변화는 관찰할 수 없었다.

5) 치료기간 중 투약을 중단할 만한 부작용은 발생하지 않았다.

REFERENCES

- 1) Noguchi, M. et al.: *Yakubutsu Ryoyo*, 12:549, 1979.
- 2) Kobayashi, M. et al.: *Shindan to Shinyaku*, 16:1001, 1979.
- 3) Kawasaki, K. et al.: *Rinsho to kenkyu*, 56:566, 1979.
- 4) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: *Effect of treatment on morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. J.A.M.A.*, 202:1028-1034, 1967.
- 5) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: *Effect of treatment on morbidity in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114mmHg. J.A.M.A.*, 213:1143-1152, 1970.
- 6) Report by the Management Committee.: *The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet*, 1:1261-1267, 1980.
- 7) Ebhara, A.: *Clin. Physiol.*, 4:393, 1974.
- 8) Report of the joint national: *Committee on detection, and treatment of high blood pressure. A Cooperative study. J.A.M.A.*, 237:255, 1977.
- 9) Schoenfield, M.R., and Gold-berger, E.: *Hypercholesterolemia induced by thiazides: A pilot study. Curr. Ther. Res.*, 6:180, 1964.
- 10) Grimm, R.H., Jr., Leon, A.S., Hunninghake, D.D., Lenz, K., Hannan, P. and Blackburn, H.: *Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients, A double-blind controlled trial. Ann. Int. Med.*, 94:7, 1980.
- 11) Igrashi, S. et al.: *Shindan to Shinyaku*, 16:1253, 1979.
- 12) Nakajima, H. et al.: *Shinyaku to Rinso*, 16:1001, 1979.
- 13) Saito, Z. et al.: *Diag. and Treat.*, 14:205, 1976.
- 14) Kubo, H. et al.: *Jap. J. Geriat.*, 14:205, 1977.
- 15) Takahashi, E. et al.: *Pharmacol. and Therapy*, 6:2849, 1978.
- 16) Kawasaki, K. et al.: *Jap. J. Clin. Exp. Med.*, 566, 1978.