

## 경증 고혈압에 대한 Nitrendipine의 임상적 관찰\*

— 24시간 활동혈압에 의한 평가 —

인제대학교 의과대학 서울백병원 내과학교실

김용복 · 이성봉 · 최석구 · 유원상

동국대학교 의과대학 내과학교실

이 동 철

= Abstract =

### Effect of Nitrendipine on the Blood Pressure of Mild Hypertensives

Yong Bok Kim, M.D., Sung Bong Lee, M.D., Yong Kyun Kim, M.D.,

Suck Koo Choi, M.D., Won Sang Yoo, M.D.

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

Dong Chul Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Colleg of Medicine, Dong-Guk University*

Fifty patients with mild essential hypertension were studied to evaluate the efficacy of once-daily regimen of nitrendipine, 10~20mg daily for 12 weeks.

1) Thirty-Seven patients completed the study and showed -9% change in mean arterial pressure.

2) Eight patients were dropped out because of side reaction, namely flushing, palpitation, headache etc.

3) Ambulatory blood pressure monitoring before and after treatment in 3 patients confirmed the drug efficacy revealing 9% decrement in mean blood pressure and 46% decrease in % elevated BP.

4) Twenty patients who were controlled with other hypotensive drugs were well controlled & maintained the blood pressure in normal range after switching to nitrendipine 10~20mg daily.

In conclusion, nitrendipine is a safe and good antihypertensive calcium antagonist in the treatment of mild hypertensives with 10~20mg of once-daily dosage.

**KEY WORDS :** Nitrendipine · Antihypertensive drug · Once-daily regimen.

\*본 연구는 1990년도 한국 바이엘 약품의 연구비 지원으로 이루어졌으며 제34차 대한 순환기학회 학술대회(1990. 11. 24)에서 발표되었음.

## 서론

고혈압과 같이 장기치료를 요하는 만성질환에서 치료성공의 관건은 환자의 순응도라 할 수 있으며 이 순응도는 환자의 인식, 의사의 성의 및 강압제의 유용성에 달려 있다<sup>1)</sup>. 우수한 강압제의 조건으로 유효성, 간편성, 내약성 및 경제성 등을 들수 있는데 그중 순응도와 관계가 깊은 것이 간편성이다. 즉 하루 세 번 보다는 두 번, 두 번 보다는 하루 한 번 복용하는 것이 가장 복약성적이 좋다는 것은 잘 알려진 사실이다.

우리나라에서 강압제의 1일 1회용법이 선 보인 것은 70년대 후반 Bayer사의 벤디곤이라고 생각되며 단일제제로는 80년의 indapamide가 효시이며<sup>2)</sup>, 그후 81년의 atenolol(Tenormin<sup>®</sup>)<sup>3)</sup>, 82년의 inderal LA<sup>®</sup>)<sup>4)</sup>, 83년의 tripamide(Tripamol<sup>®</sup>)<sup>5)</sup>, 이 사용되기 시작했으며 86년에 이<sup>6)</sup>등이 nitrendipine의 임상연구를 발표하였으나 호응이 적었으며 88년에 와서 ACE 억제제인 enalapril(Renitec<sup>®</sup>,

Enaprin<sup>®</sup>이 소개되기에 이르렀다<sup>7)</sup>.

Nitrendipine(Baypress<sup>®</sup> 한국바이엘)은 dihydropyridine계열의 칼슘길항제로 1일 1회 투여가 가능한 강압제이다(Fig. 1). 저자들은 그동안 nifedipine<sup>8)</sup>, amlodipine<sup>9)</sup>등 칼슘길항 강압제를 임상 시험한 바 있거니와, 이번에 경증 고혈압환자에서 nitrendipine의 강압효과 특히 다른 강압제로 조절된 고혈압환자에서 강압효과의 유지와 순응도의 개선등을 평가하며 24시간 활동혈압측정법에 의한 강압효과를 확인하기 위하여 본 연구를 수행하여 소기의 성적을 얻었으므로 문헌고찰과 함께 보고 하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상환자

1990년 7월부터 동 10월까지 인제대학교 부속 서울 백병원 고혈압외래에서 진료한 환자중 새로 고혈압으로 진단된 환자 또는 다른 약으로 잘 조절되고 있는 경증고혈압환자 50명을 대상으로 하였으며 그 내역은 Table 1과 같다.

### 2. 강압제의 투약

A군에서는 3~5일간의 기본적 검사와 조정기간후 nitrendipine 10mg을 1일 1회 경구투여하여 1~2주후 정상화되지 않았으면 20mg QD로 증량하였으며 B군에서는 각종 강압제(Tripamal<sup>®</sup>, Sectrazide<sup>®</sup>, Capoten<sup>®</sup>, Aldactide<sup>®</sup>, Adalat<sup>®</sup>) 등으로 130~150/70~90mmHg으로 잘 조절되고 있는 환자에게는 nitrendipine 10mg QD로 시작하여 1, 2, 4, 6, 8 및 12주에 혈압의 강하여부를 관찰하였다.

### 3. ABP monitoring(ambulatory blood pressure monitoring)

3명의 환자에서는 투약전과 투약후 6~8주에 각 1회씩 Spacelab사의 ABP monitor 90202형을 사

3-ethyl 5-methyl 1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-5-pyridine-dicarboxylate

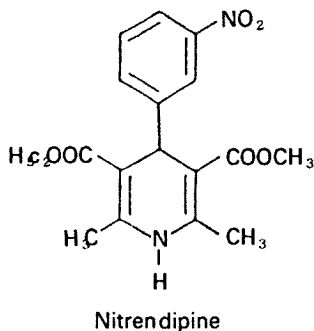


Fig. 1. Chemical structure of nitrendipine.

Table 1. Patients profile

	M	F
A. Denovo, mild hypertensive, 12 wks trial completed	17(9 : 8)	
B. Controlled, mild hypertensive, 12 wks trial completed	20(9 : 11)	
C. Mild hypertensive & poor compliance, dropped out	5(1 : 4)	
D. Mild hypertensive & side reaction, dropped out	8(4 : 4)	
Average age 54	Total 50(23 : 27)	

Table 2. Blood pressure changes (nitrendipine 10~20mg QD by group(% change))

	n	Mean age	Pre Tx	0	2W	4W	8W	12W
A	17	53	156/96	155/94	148/91(-5/-3)	142/87(-8/-7)	139/86(-10/-5)	138/87(-11/-7)
B	20	57	156/95	138/87	134/84(-3/-9)	133/85(-4/-2)	127/81(-8/-7)	134/87(-3/-0)
C	5	54	168/103	152/96	146/92	143/88	132/82	—
D	8	49	153/96	132/85	132/88	124/86	153/97	—
A+B	37	55	156/95	145/90	140/88(-3/-2)	137/86(-6/-4)	133/83(-8/-8)	136/87(-6/-3)

용하여 활동시의 혈압을 24시간 매 20분간격(야간은 60분 간격)으로 측정하였다. 비교 항목은 외래혈압 OBP(office BP), 평균동맥압 MAP(mean arterial pressure), 측정혈압의 평균 MBP(mean blood pressure)와 그 범위 그리고 percent elevated blood pressure(=prevalence of abnormal blood pressure)로 수축기압 140mmHg 이상 확장기압 90mmHg 이상의 수치를 비교하였다.

#### 4. 강압효과의 판정

통상 혈압측정법으로는 투약전 OBP 보다 20/10 mmHg 이상의 강하 또는 140/90mmHg 이하로의 하강을 유효로 판정하였으며 ABP 또는 MBP가 13/5mmHg 이상 하강 또는 %elevated BP가 50% 이하로 떨어졌거나 30/20%까지 떨어졌으면 유효로 간주하였다

강압율=(투약전 혈압평균-투약후 혈압평균)×100/투약전 혈압평균

변동율=24시간 측정된 모든 혈압치의 표준편차

## 결 과

#### 1. 군별, 투약기간별 혈압변동(Table 2)

새로 진단된 17명의 고혈압환자의 평균연령은 53세로 투약전 혈압의 평균은 155/94mmHg로 2주에 148/91, 4주에 142/87, 8주에 139/86, 12주에 138/87로 결국 17/7mmHg의 강압으로 평균 -11/-7%의 하강을 보였다.

투약전 156/95mmHg를 보였던 B군 20명은 다른 강압제로 평균 137/87로 정상혈압으로 조절되고 있는 것을 1일 1회 용법으로 전환하였는데 2, 4, 8, 12주에 각각 134/84, 133/85, 127/81, 134/87로 결국 투약전보다 22/8mmHg -16/-9%의 강압

Table 3. Side reactions

Symptoms	M	F	Total
Flushing	1	4	5
Palpitation	0	4	4
Headache	2	0	2
Dizziness	1	0	1
Weakness	1	0	1
Nausea	1	0	1
Insomnia	1	0	1

증례 김 O 군 60F

	OPD	MBP	Mean	Range	% BP
3 Aug 90	170/100	114	165/100	(11)~211/88-150	82 /71
13 Sep 90	140/ 90	103	138/ 90	(107~201/57-130)	44 /46

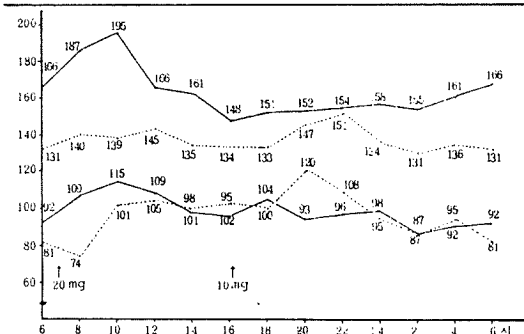


Fig. 2. A case of antihypertensive effect evaluated by ABP monitoring.

율을 보였으며 정상치가 잘 유지되었다

#### 2. 부작용(Table 3)

투약환자 50명중 8명(16%)가 부작용 때문에 탈락하였으며 대부분 투약 7주 이내에 탈락하였다. 이들 부작용은 탈락하진 않았지만 다른 환자에서도 거의 같은 빈도로 출현하였고 부종, 호흡곤란 등도 있었으나 약과의 상관은 뚜렷하지 않았다.

#### 3. 24시간 활동혈압에 의한 강압효과 판정

Fig. 2로 대표되는 ABP에 의한 평가를 보면 투

Table 4. Data from ABP monitoring before and after treatment

	pt	OBP	MAP	Mean BP	Range	% HEP
Pre Tx	KBS 62F	170/100	114	160/100	110-211/68-150	82/71
	KOC 49F	150/90	96	138/82	112-175/59-106	50/27
	KSY 48M	130/90	113	150/99	109-175/66-122	73/83
Post Tx	KBS	140/90	103	138/90	107-201/57-130	44/46
	KOC	130/100	92	126/81	75-164/40-118	13/17
	KSY	140/100	109	140/100	110-190/74-126	63/68
Mean	Dre Tx	150/93	108	149/94	110-187/64-126	68/60
	Post Tx	136/97	101	135/90	97-185/57-125	40/44
	△	-14/4	-7	-14/-4		-28/-16

약전, 후 외래혈압은 170/100과 140/90으로 유효함을 나타내고 있으며 Mean BP는 114에서 103으로 -10%의 하강을 나타내며 복수측정치의 평균은 165/100과 138/90으로 최고혈압은 투약전 110~211의 범위였으나 투약후 107~201로 줄어들었고 %elevated BP는 82%에서 44%로 반감하였다. 검사된 6명의 성적은 Table 4와 같다.

## 고 안

Nitrendipine은 "Second generation" dihydropyridine calcium antagonist로서 그 작용기전은 Ca 길항제의 속성인 말초혈관평활근세포로의 칼슘의 과도한 유입을 억제하며 혈관확장으로 총말초저항을 감소시킴으로서 혈압을 떨어뜨리되 혈액학적으로는 심박수, 심박출량, 사구체여과류, 신혈류 및 말초혈류에는 영향이 적다<sup>10,11)</sup>. 또 신기능에는 변화없이 신세뇨관 작용으로 Na배설 및 이뇨효과로 강압작용을 돕는다<sup>12)</sup>. Thiazide이뇨제나 B차단제와는 달리 혈청지질에도 별 영향이 없다. Nitrendipine의 강압효과에 대하여 Corsing<sup>14)</sup>은 214명의 경증고혈압환자에게 20mg을 투여하여 167/99→146/83 즉 15%의 강압을 보았으며 Esper<sup>15)</sup>는 107명의 경증 및 중등증환자에서 91% 유효하였으며 그중 65%는 10~20mg로 유효하였다고 했다. Bryny<sup>16)</sup>는 60세 이상의 환자 30명에서 nitrendipine 단독요법으로 81%에서 12%의 강압효과를 보였으며 이것은 hydrochlorothiazide 투여군(64% 유효)보다 좋은 성적을 보였다. Trost<sup>17)</sup>는 당뇨병을 가진 노인고혈압 환자 10명에서 좌위 15%, 입위 26%의 강압효과를 보았다.

Nitredipine과 다른 강압제와의 비교에서 Massie<sup>18)</sup>는 305명의 경, 중등증 고혈압환자에게 10mg 2회의 nitrendipine으로 11%의 강압효과를 보았는데 이는 hydrochlorothiazide 50mg QD와 거의 같으면서 부작용은 적었으며 300명의 환자에게 nitrendipine 5mg BID와 propranolol이 40~120mg 투여로 강압효과는 크나 부작용은 적었다. 일반적으로 칼슘길항제는 단독투여로 B차단제나 ACE억제제 보다는 낮고 이뇨제와는 비슷하다. 그러나 고령환자에서는 thiazide계 이뇨제보다는 병발된 동맥경화나 당뇨병에 대하여 우월하다. 즉 대사장애가 없다. 따라서 칼슘길항제는 고령고혈압환자에서 제1차 치료제가 된다<sup>19)</sup>. 저자들의 성적은 신환 17명에서 치료전 155/94mmHg에서 투약 8주에 139/86, 12주에 138/87로 절대치로는 17/7, %change로는 -11/-7의 강압효과를 보여 평균동맥혈압으로는 9%의 강압효과였다.

Ampulatory BP에 의한 평가에 관한 국내외 문헌은 없으며 저자들의 성적은 10%의 강압이 확인되었고 %elevated BP도 46%의 감소를 보여 위성적을 확인해 주고 있다.

Nitrendipine의 부작용에 대하여 제약회사의 drug information에서는 2697명중 105명(4%)에서 두통, 홍조, 하지부종, 심계항진 등이 있고 그밖에 현기증, 오심, 소양증, 발진, 피로감 등이 드물게 나타난다고 했으며 Corsing<sup>14)</sup>은 214명중 61명(29%)에서 부작용이 있었으나 성별과는 관련이 없고 50대에서는 적었으나 고령환자에서 두통, 현기증이 많았고 50세 이하에서는 안면홍조와 심계항진이 많았다고 했다. Esper는 두통, 발진등을 22%에서 보았으며<sup>15)</sup> 고령환자에서는 부종과 심계항

진을 보았다고 했다<sup>16)</sup>.

저자들의 경우 여자에서 안면홍조와 심계항진을, 남자에서는 두통, 어지러움증을 보았으며 다른 강압제에 비하여 부작용에 의한 조기탈락이 많은 듯 하였으나 투약을 계속한 대부분의 환자들에서는 별로 문제가 없었다. 이<sup>5)</sup> 등은 20명중 안면홍조, 흉통, 호흡곤란등 9건의 부작용을 관찰하였다. Zachariah<sup>20)</sup> 등은 136명에게 nitrendipine 5~20mg을, 다른 138명에게 propranolol 40~120mg을 18주간 투여한 후 quality of life에 대한 평가를 해 전반적으로 nitrendipine의 내약성이 propranolol보다 우수하다고 결론짓고 있다.

Nitrendipine을 혈압 평균 236/129mmHg를 보인 45명의 고혈압성 긴급증에 사용한 Spah<sup>21)</sup>는 5mg를 설하투여하여 60분내에 78/42mmHg의 강압을 보였으며 이 효과는 8시간 지속된다고 하였다. 그는 Nifedipine설하, Clonidine 정주로도 비슷한 효과를 얻었으나 nifedipine는 맥박수가 분당 89에서 103으로 증가한 반면 nitrendipine은 106에서 87로 떨어져 내약성이 좋았다고 하였다.

Nitrendipine의 용량에 관하여 Esper<sup>15)</sup>는 10~20mg의 용량으로 65%에서 강압효과를 얻었으며 60mg이상으로 정상화가 되지 않으면 일단 실패한 것으로 간주하였다. Massie<sup>18)</sup>는 10mg 1일 2회의 용량으로 경·중등증고혈압환자 305명의 69%에서 정상화하였다고 했다. 이노제, B차단제, reserpine, clonidine, prazosin, captopril 또는 minoxidil의 병용요법으로 충분한 치료효과를 보지 못한 55명의 난치성고혈압환자에게 nitrendipine 20mg BID 또는 40mg BID를 추가 병용하여 46명이 정상화되었는데 현기증, 하지부종과 발진이 각 1례씩 있었다<sup>22)</sup>.

저자들은 1일 1회 10mg로부터 시작하여 4주에 정상화되지 않았을 경우 20mg로 증량하여 84%의 유효율을 보였으며 12주 이후는 다른 강압제를 병용처방하였으나 앞으로는 좀 더 일찍이 병용요법을 시작하는 것이 좋겠다고 생각하고 있다.

이 연구에서는 특히 다른 강압제로 혈압이 정상화된 환자들을 경제적인 이유나 투약회수, 부작용등으로 순응도에 위협이 있을 때 nitrendipine 1일 1회 10~20mg용법으로 전환하더라도 정상혈압 유지가 가능한 것을 확인하였다는 데 큰 의의가

있다고 하겠다.

## 결 론

1990년 7월부터 동 10월까지 인제의대 백병원 내과에서 진료한 경증고혈압환자 50명에게 칼슘길항제인 nitrendipine(Baypress® 10~20mg를 1일 1회, 12주간 경구투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 신환 17명에서는 8주에 정상화되었으며 12주까지 투약전치의 -11/-7%의 강압이 있었다.

2) 다른 강압제로 혈압이 조절된 환자 20명에서는 1일 1회 10mg의 단독투여로 혈압이 정상범위내로 유지되었다.

3) 3명에서 투약전후에 시행한 ABP monitoring에 의하여도 강압효과가 확인되었다.

4) 10%의 탈락과 16%의 부작용에 의한 탈락이 있었으며 부작용은 주로 여자에서는 안면홍조와 심계항진이었으며 남자에서는 두통·어지럼·오심·불면등이 있었다.

이상의 결과로 보아 nitrendipine(Baypress®)은 경증고혈압환자에서 1일 1회 10~20mg의 투약으로 혈압이 정상으로 잘 유지되고 순응도도 매우 좋은 칼슘길항 강압제로 생각된다.

## References

- 1) 유원상 : 고혈압환자의 순응도에 관한 연구.
- 2) 박용건·배종화 : Indapamide의 강압효과에 관한 임상적 관찰. 순환기 10 : 43-46, 1980
- 3) 서정규·박희명 : Atenolol(Tenormin®)의 1일 단회 복용의 강압효과에 대한 검토. 순환기 11 : 259-263, 1981
- 4) 이명목·김성환·박영배·최윤식·서정돈·이영우 : Long-acting Propranolol(Inderal LA)의 강압효과에 관한 임상적 관찰. 순환기 12 : 145-151, 1982
- 5) 안상선·서순규 : 비 thiazide계 이노 강압제 tri-pamide의 강압효과에 관한 임상관찰. 순환기 13 : 409-416, 1983
- 6) 이홍순·주인종·김은식·이학중 : Nitrendipine의 강압효과에 대한 임상적 관찰. 순환기 17 : 367-372, 1986
- 7) 손주현·정성수·최영준·김정현·임현길·이방현·이정균 : Enalapril의 항고혈압효과에 대한

- 임상적 고찰. 순환기 18 : 431-440, 1988
- 8) 최석구 · 김면호 · 김남호 · 이종경 · 유원상 : 고혈압성 긴급증에 사용된 설하 Nifedipine(Adalat®)의 강압효과. 순환기 15 : 665-670, 1985
  - 9) 배종화 · 이 영 · 유원상 · 김삼수 : 본태성 고혈압에 대한 Amlodipine의 강압효과 및 안전성에 관한 연구. 순환기 20 : 463-468, 1990
  - 10) Fleckenstein : *The Crucial role of vascular calcium overload in hypertension : BP control with calcium antagonist pp 485 In hypertension : ED Laragh. Brenner Raven Press, New York, 1990*
  - 11) Freedman DD, Waters DD : *Second generation dihydropyridine calcium antagonist, Greater Vascular selectivity and some unique applications. Drugs 34 : 578-598, 1987*
  - 12) Thananopavarn C, Golub MS, Eggena P, Barrett SD, Sambhi MP : *Renal effects of nitrendipine monotherapy in essential hypertension. J Cardiovasc, Pharm 6 : 550-54, 1988*
  - 13) Williams LL, Lopez LM, Thorman AD, et al : *Plasma lipid profiles and antihypertensive agents : Effects of lisinoperil, enalapril, nitrendipine, hydralazine and hydrochlorothiazide. Clin Pharm 22 : 546-550, 1988*
  - 14) Corsing C, Varchmin G, Stoepel K : *Once-daily nitrendipine : Therapy in long-term patients with essential hypertension(mild or moderate), efficacy and tolerance. J Cardiovasc Pharm 9(Suppl 4) : 136-139, 1987*
  - 15) Esper RJ, Machado RA, Esper RC, et al : *Dose assessment and long-term effectiveness of nitrendipine in the treatment of mild and moderate hypertensive patients. J Cardiovasc Pharm 9(Suppl 4) : 164-168, 1987*
  - 16) Bryny RL, Loverde M, Mitchell M : *Treatment of hypertension in the elderly with a new calcium channel blocking drug. Nitrendipine. Am J Med 86 : 49-55, 1989*
  - 17) Trost BN, Weidmann P : *Nitrendipine in patient with hypertension and diabetes mellitus. J Cardiovasc Pharm 9(Suppl 4) : 280-285, 1987*
  - 18) Massie BM : *Antihypertensive therapy with nitrendipine : Comparison with hydrochlorothiazide and propranolol. J Cardiovasc Pharm 9(Suppl 4) : 55-58, 1987*
  - 19) Giles TD, Massie BM : *Role of calcium antagonists as initial pharmacologic monotherapy for systemic hypertension in patients over 60 years of age. Amer J Cardiol 61 : 13H-17H, 1988*
  - 20) Zachariah PK, Brobyn R, Kann Jetal : *Comparison of quality of life on nitrendipine and propranolol. J Cardiovasc Pharm 12(Suppl 4) : 529-535, 1988*
  - 21) Spah F, Grosser KD : *Treatment of hypertensive urgencies and emergencies with nitrendipine, nifedipine, and clonidine. Effect on blood pressure and heart rate. J Cardiovasc Pharm 12(Suppl 4) : 154-156, 1988*
  - 22) Hoffler D, Stoepel K : *Nitrendipine in hypertension that is difficult to control. J Cardiovasc Pharm 6(Suppl 7) : 1060-1062, 1984*