

## 경증 및 중등도 본태성고혈압환자에서의 Manidipine 단독요법

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과  
이종구 · 박성욱 · 송재관 · 김재중 · 박승정

= Abstract =

### Manidipine Monotherapy in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension

Jong-Koo Lee, M.D., Seong-Wook Park, M.D., Jae-Kwan Song, M.D.,  
Jae-Joong Kim, M.D., Seung-Jung Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine,  
University of Ulsan, Seoul, Korea*

A clinical trial was done to evaluate the antihypertensive efficacy and side effects of manidipine, a new calcium antagonist, in 30 patients with mild to moderate essential hypertension.

1) The study patients consisted of 19 men and 11 women, and the mean age was 51.8 years.

2) Blood pressure dropped significantly in 2 weeks and in 4 weeks, and well maintained throughout the study period. The mean-pressure drop was 26.2/14.9mmHg after 10 weeks.

3) Heart rate did not change significantly with manidipine therapy.

4) Optimal dose for effective pressure-drop was between 10 and 20 mg in 86% of patients. Overall good antihypertensive effect was achieved in 83% of patients.

5) All of the laboratory parameters including blood chemistry, glucose, lipid and electrolytes did not change, but serum calcium increased from 9.2 mg/dl to 9.5 mg/dl( $p=0.001$ ) in 10 weeks.

6) Side effects were mild in nature (palpitation in 3, dry mouth in 1, weakness in 1 and impotence in 1 patient).

In conclusion, manidipine monotherapy with 10 to 20 mg once a day regimen is effective and well tolerated in the patients with mild to moderate essential hypertension.

**KEY WORDS :** Manidipine · Essential hypertension.

### 서 론

Manidipine hydrochloride 는 일본에서 개발한 di-hydropyridine 계열의 칼슘길항제로서 주로 혈관확

장 작용을 통하여 강압효과를 나타내고, 그 작용 시간이 길어서 1일 1회 투여로 혈압의 조절이 가능한것으로 알려져있으며, 최근 국내에서도 임상적으로 사용되기 시작하였다<sup>1)</sup>.

저자들은 한국인 본태성고혈압환자를 대상으로 Manidipine 을 단독투여하여 강압효과 및 부작용 등을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상환자

1991년 1월 부터 1991년 8월까지 서울중앙병원 내과외래에서 진료한 본태성고혈압환자로서 1주 이상의 간격을 두고 측정한 확장기 혈압이 95~120 mmHg 범위이며 본 임상연구에 동의한 환자를 대상으로 하였다. 대상환자는 항고혈압약물요법을 처음시작하거나 적어도 2주이상 투약을 중지한 상태였고, 중증의 고혈압, 속발성고혈압 환자, 약물 과민반응의 병력이 있는 환자, 심부전이나 협심증 등의 심장질환, 신장 및 간기능 장애자, 임신이나 수유의 가능성이 있는 환자 및 기타 전신질환이 있는 환자들은 대상환자에서 제외하였다.

### 2. 시험약제

Manidipine은 제일제당 제약사업부에서 제공한 5mg, 10mg, 20mg 및 위약을 이용하였다.

### 3. 방 법

Fig. 1과 같은 방법으로 12주간 투약을 진행하였는데, 위약투여전에 적어도 2회이상 혈압을 측정하고 기본적인 검사를 실시하였다. 위약투여기간(2주)후 5mg 부터 시작하여 강압효과가 불충분한

경우는(확장기 혈압이 95mmHg이상) 2주간격으로 용량을 증가하였다. 환자의 관찰은 진료시마다 5 분이상 안정한 상태의 좌위에서 상박부 혈압 및 심박수를 측정하고, 문진과 질문지를 이용하여 부작용 여부와 순응도(compliance) 및 병용약 유무를 파악하였다.

임상검사는 투약전과 manidipine 투여 10주후에 실시하였고 검사항목은 CBC, Platelet, Urinalysis, Blood chemistry(Ca, P, BUN, Cr, Uric acid, GOT, GPT, Alkaline phosphatase, Na, K, Cl, Cholesterol, Triglyceride, HDL), 심전도, 흉부 X선촬영 및 안저검사를 시행하였다.

### 4. 결과의 분석

수축기, 확장기 혈압, 심박수 및 임상검사 소견을 paired T-test 를 이용하여 분석하였고 P value가 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 통계자료는 평균± 표준편차로 표시하였다.

## 결 과

### 1. 관찰대상

대상환자 30예의 성별은 남자 19명, 여자 11명이었고 평균 연령은 51.8세(35~67세)였으며, 이중 경증(확장기혈압; 95~104mmHg)이 19예, 중등증(확장기혈압; 105~120mmHg)의 고혈압환자가 11예였다.

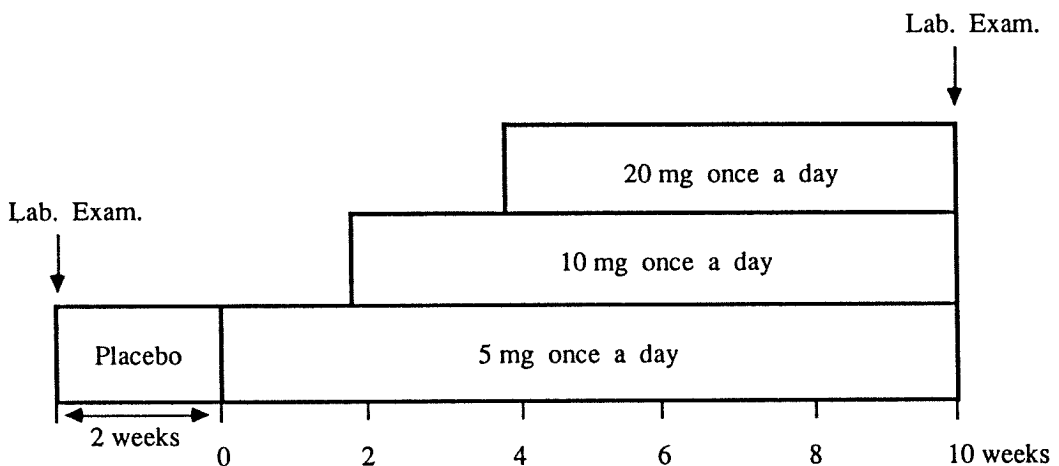


Fig. 1. Dosing schedule for manidipine monotherapy.

## 2. 강압효과

관찰기간중 위약 및 manidipine투여에 따른 혈압 및 맥박의 변화는 표 1과 같다. 투약시작전 수축기혈압은  $166.8 \pm 14.1$ mmHg였고 이는 manidipine 투여후 2주( $152.3 \pm 11.1$ mmHg,  $p < 0.0001$ )에 유의하게 감소하였고 4주후에는  $146.1 \pm 12.3$ mmHg로 2주에 비해 더욱 감소하였으며( $p = 0.011$ ) 그이후 강압효과는 10주까지 계속 유지되었다. 확장기혈압은 투여전  $105.6 \pm 8.9$ mmHg 에서 manidipine 투여후 2주만에  $100.3 \pm 10.7$ mmHg로 감소하였고( $p = 0.004$ ) 4주후에는  $95.5 \pm 9.9$ mmHg로서 2주에 비해 더욱 감소하였고( $p = 0.008$ ) 그이후 강압효과는 지

Table 1. Changes of blood pressure and heart rate with manidipine monotherapy

	Systolic BP (mmHg)	Diastolic BP (mmHg)	Heart Rate (mmHg)	
Basal	$166.8 \pm 14.1$	$105.6 \pm 8.9$	$78.2 \pm 13.9$	
Placebo	$165.9 \pm 15.4$	$105.8 \pm 8.2$	$72.1 \pm 6.1$	
2 week	$152.3 \pm 11.1$	$100.3 \pm 10.7$	$77.0 \pm 6.6$	*
4 week	$146.1 \pm 12.3$	$95.5 \pm 9.9$	$80.8 \pm 7.9$	NS
6 week	$144.2 \pm 12.7$	$94.2 \pm 8.9$	$78.3 \pm 6.6$	
8 week	$144.9 \pm 13.8$	$97.0 \pm 13.2$	$80.6 \pm 7.9$	
10 week	$140.6 \pm 11.7$	$90.7 \pm 9.8$	$84.6 \pm 15.7$	

\* ;  $< 0.05$ , NS ; not significant

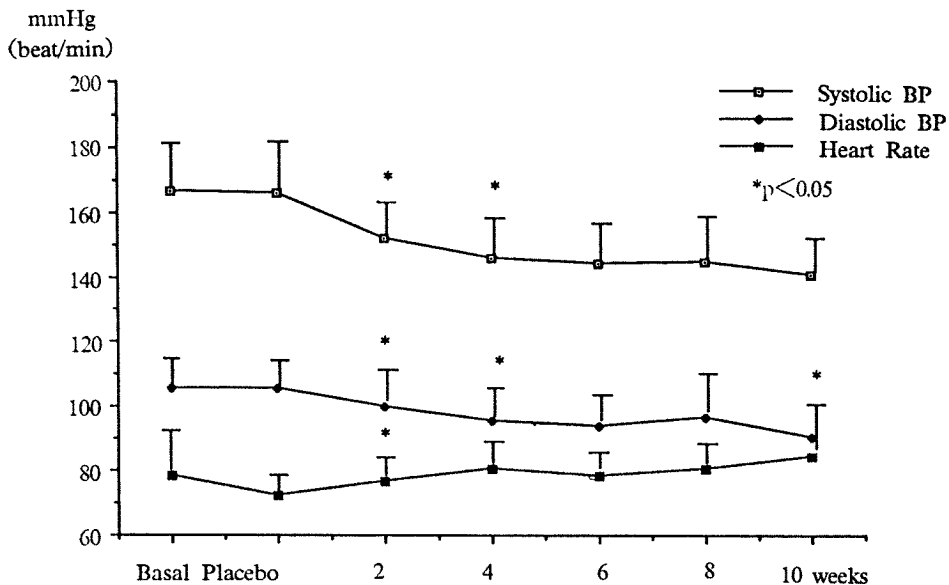


Fig. 2. Changes of blood and heart rate with manidipine monotherapy for 10 weeks.

속되었으며 10주에는 평균  $90.7 \pm 9.8$ mmHg로 8주에 비해 더 감소하는 경향을 보였다( $p = 0.049$ ). Manidipine 투여에 따른 맥박의 변화는 2주후에 분당  $77.0 \pm 6.6$ 회로 위약투여후보다 증가하였으나( $p = 0.011$ ) 전체적으로는 맥박수가 약간 증가하는 경향을 보였을뿐 통계적으로 유의한차이는 없었다.

Manidipine투여후 10주에 강압효과는 투여전에 비하여 수축기혈압이 26.2mmHg, 확장기혈압이 14.9mmHg 감소하였고 맥박은 분당 6회 증가하였다. 이 변화를 도식화하면 Fig. 2와 같다. 이상의 강압효과를 나타낸 최종치료기까지의 manidipine 용량은 5mg 투약군이 4예, 10mg 투약군이 14예, 20mg 투약군이 12예로서 대부분의 환자에서 10mg 이상의 용량이 필요하였다. 전체 30명의 환자중 확장기혈압이 10mmHg 이상 감소한경우는 25예(83%), 5~9mmHg 감소한 경우가 4예, 4mmHg 이하의 변화를 보인 경우가 1예로, 29예에서 만족할만한 강압효과를 얻었다.

## 3. 임상검사소견

약물투여전 및 종료후의 임상검사소견은 Table 2와 같다. CBC, 요검사, 혈청 생화학검사소견은 전, 후에 차이가 없었으나 uric acid는  $5.6 \pm 1.3$ mg/dl 에서  $5.1 \pm 1.0$  으로 감소하는 경향을 보였고( $p = 0.07$ ), calcium은  $9.2 \pm 0.4$ mg/dl 에서  $9.5 \pm 0.5$ mg/dl

**Table 2.** Changes of hemogram, blood chemistry and electrolytes with manidipine therapy.

	0 week		10th week	
Hemoglobin(g/dl)	15.3±	1.4	15.1±	1.3
Hematocrit(%)	44.6±	4.1	44.1±	3.5
WBC×10 <sup>3</sup> (/μl)	6.9±	2.0	6.7±	1.5
Platelet×10 <sup>3</sup> (/μl)	293.6±	47.2	284.0±	54.5
Creatinine(mg/dl)	0.9±	0.1	0.9±	0.1
Glucose(mg/dl)	95.1±	34.6	96.6±	26.2
Uric acid(mg/dl)	5.6±	1.3	5.1±	1.0
AST <sup>1)</sup> (IU/L)	21.2±	5.1	21.1±	6.2
AST <sup>2)</sup> (IU/L)	19.0±	8.7	18.4±	9.1
Alk. P <sup>3)</sup> (IU/L)	161.9±	39.3	164.1±	60.5
Sodium(mEq/L)	141.2±	1.9	140.7±	2.1
Potassium(mEq/L)	4.3±	0.5	4.2±	0.3
Chloride(mEq/L)	97.8±	9.0	106.5±	1.7
Calcium(mg/dl)	9.2±	0.4	★ 9.5±	0.5
Phosphorous(mg/dl)	3.1±	0.4	3.3±	0.7
Cholesterol(mg/dl)	204.5±	49.1	218.1±	31.9
Triglyceride(mg/dl)	204.6±	120.7	180.5±	93.3
HDL <sup>4)</sup> (mg/dl)	49.5±	8.7	48.2±	4.8

1) : Aspartate aminotransferase

2) : Alanine aminotransferase

3) : Alkaline phosphatase

4) : High density lipoprotein, ★ : P=0.001

으로 증가하였는데(p=0.001) 그 이유는 확실하지 않다. 그의 심전도 소견이나 흉부 X 선사진 소견에는 변화가 없었다.

#### 4. 부작용

투약을 중단할 정도의 심각한 부작용은 없었고 palpitation 3예, dry mouth 1예, weakness 1예 및 impotence 1예를 관찰할 수 있었다.

## 고 안

Manidipine 은 일본에서 개발된 dihydropyridine 계열의 calcium antagonist로서 그 강압작용시간이 길어 1일 1회 투여가 가능한 새로운 고혈압약제이다. Manidipine은 쥐의 심근세포막표본에서 H<sup>3</sup>-nitrendipine 의 receptor-binding을 억제하고<sup>2)</sup> 이 억제효과는 세포막을 세척하여도 지속되므로 manidipine hydrochloride의 수용체에 대한 친화도는 매우 큰 것으로 알려져 있다.

Manidipine의 일반적인 약리작용은 동물실험(mice, rats, guinea pigs, rabbits, cats and dogs)에 의하면 nicardipine에 의한 작용과 거의 유사한 결과를 보였으나 생체내 활성도(in vivo activity)는 manidipine이 nicardipine 보다 강한 것으로 알려져 있다<sup>3)</sup>. Manidipine의 일본에서 시행된 임상연구 결과를 보면 Yoshihiro Kaneko 등<sup>4)</sup>은 본태성 고혈압환자 347명을 대상으로 manidipine과 nicardipine을 이용하여 double-blind controlled study를 시행하여 12주간 경과관찰을 하였는데 manidipine에 의한 강압효과는 약물 투여후 2주부터 나타나서 그후 지속되었으며, 치료 종료시 manidipine에 의한 중등도 이상의 강압효과는 79.8% 에서 관찰할 수 있었다(nicardipine의 70.6%와 통계적 차이는 없음). 또한 강압효과를 나타낸 manidipine의 용량은 5mg 투여시는 placebo 투여시와 거의 같았고, 10~20mg 투여시에 충분한 강압효과를 관찰할 수 있었다한다. 본 연구에서는 혈압은 투여후 2주만에 유의하게 감소하였으며 10주투여 후 83%에서 중등도 이상의 강압효과를 관찰할 수 있었고, 용량면에서는 총 30명중 26명에서 10~20mg의 용량이 필요하여 Kaneko 등과 상응하는 결과를 얻었다.

Kaoru Onoyama 등<sup>5)</sup>은 신성고혈압환자에서의 manidipine 투여에 따른 효과를 관찰하였는데, 신성고혈압환자 51명을 대상으로 1일 1회, 2.5~20mg을 투여하여 76.5%에서 효과적인 혈압강하를 관찰하였고, 투여후 1~2주만에 혈압강하작용이 관찰되었으며, 치료종료시의 평균 투여용량은 11.9mg 으로 서 신성고혈압환자에서도 본태성 고혈압환자에서와 유사한 결과를 발표하였다.

중증의 고혈압환자(확장기 혈압 109~132 mmHg) 57명을 대상으로 한 임상연구에서는<sup>6)</sup> 36에서 manidipine 단독요법, 19예에서 기타 강압제(이노제, β-blocker, α-blocker, ACE inhibitor, other adrenergic blockers)를 병용하여 치료하여서, manidipine 20mg의 용량에서 유효강압률 85.5%를 발표하여 중증의 고혈압에서도 유용한 약제이며 다른약제와 병용시에도 유용하리라고 생각된다.

혈압의 일주기변화(circadian rhythm)에 대한 manidipine의 1일 1회 투여법에 의한 강압효과는 Wataru Aoi 등<sup>7)</sup>에 의하면 주간혈압은 평균 169/102

mmHg에서 147/88mmHg로, 야간혈압은 154/92 mmHg 에서 137/81mmHg 로 감소하여 강압효과는 24시간 지속되며 야간에 과도한 혈압의 하강은 관찰되지 않는다고 하였다.

Manidipine 투여에 따른 검사실 소견의 변화는 CBC, 요검사, 혈청생화학검사, 흉부X-선 검사 및 심전도 검사를 실시하였는데 10주 투여후에 전반적으로 유의한 변화를 관찰할 수 없었으나, 요산치는 5.6mg/dl에서 5.1mg/dl로 약간 감소하는 소견을 보였고( $p=0.07$ ), 혈청칼슘은 9.2mg/dl 에서 9.5mg/dl로 증가하였는데( $P=0.001$ ) 그 원인은 확실치 않다. 그 밖에 혈당 및 지질대사, 전해질농도, 심전도 소견 등에는 영향이 없었으며 이러한 결과는 다른 연구자의 결과와 일치되는 것이다<sup>1,8)</sup>.

부작용은 투약을 중단할 정도의 심각한 것은 없었고 심계항진이 3예(10%), 구갈, 전신허약감 및 발기부전이 각 1예(3%)씩 관찰되어서 일반적인 칼슘길항제가 갖는 부작용의 발현으로 생각되었고, 타약제와의 부작용 발현 빈도의 비교에 관해서는 이중맹검 시험등의 보다 체계적인 연구가 필요하리라고 생각된다.

## 요 약

1991년 1월부터 1991년 8월까지 서울중앙병원 내과 외래에서 진료한 경증에서 중등도의 본태성 고혈압 환자 30명을 대상으로 manidipine을 5~20 mg, 1일 1회 단독요법으로 10주간 경구 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 대상환자는 30명으로 남자 19예, 여자 11예였고, 평균연령은 51.8세였으며, 경증고혈압 19예, 중등증 고혈압 11예였다.

2) 강압효과는 치료시작전 166.8/105.6mmHg에서 2주에 152.3/100.3mmHg, 4주에 146.1/95.5 mmHg로 유의하게 감소하여 그 효과는 지속되었고 치료종료시는 140.6/90.7mmHg로 감소하여, 치료시작전에 비해서 평균 26.2/14.9mmHg 하강하였다.

3) 강압효과를 나타낸 최종치료기까지의 manidipine의 용량은 5mg 투여군이 4예, 10mg 투여군이 14예, 20mg투여군이 12예로서 86%에서 10mg이상의 용량이 필요하였다.

4) Manidipine 투여에 따른 맥박수의 변화는 전반적으로 약간 증가하는 경향이었으나 통계적으로 차이는 없었다.

5) 임상검사 소견은 약물투여 전후 차이가 없었으나 혈청 칼슘치는 약간증가하였다.

6) 부작용은 심계항진, 구갈, 허약감, 발기부전 등이 6예에서 있었으나 증상이 경미하였다.

이상의 결과로 경증 및 중등도의 본태성고혈압 환자에서 manidipine 1일 1회 단독요법은 유효한 치료법으로 사료되고, 장기적인 치료효과 및 부작용에 대해서는 추후 계속관찰이 필요하다고 하겠다.

## References

- 1) 유원상 · 전영빈 · 박상현 · 임창영 · 최석구 : 본태성고혈압에 대한 Manidipine의 강압효과 및 안정성에 관한 검토 순환기 21 : 350, 1991
- 2) Akinobu Nagaoka, Go Kito, Yasuo Nagai : *Antihypertensive action, calcium channel blocking action and receptor binding activity of manidipine hydrochloride in experimental animals. Japanese Pharmacology and Therapeutics* 18(7) : 2523, 1990
- 3) Go kito, Yomei Take, Takahito Kitayoshi, Hiroko Yoshimura, Yoshiaki Saji. : *General pharmacological studies on manidipine hydrochloride(CV-4093(2 HCl)). Japanese Pharmacology and Therapeutics* 17 (7), 1989
- 4) Yoshihiro Kaneko, Koshiro Fukiyama, Osamu Iimura : *Clinical study of manidipine hydrochloride in essential hypertension : A double-blind controlled study with nicardipine hydrochloride. Jap J Clin Exper Med* 151(8) : 471, 1989
- 5) Kaoru Onoyama, Takeo Saruta, Teruo Omae, Yoshihiro Kaneko : *Efficacy of manidipine hydrochloride in renal hypertension : A multicenter open study. Jap J Clin Exper Med* 66(9) : 2934, 1989
- 6) Yoshihiro Kaneko, Masao Ishii, Kaoru Yoshinaga, Kikuo Arakawa : *Clinical study of manidipine hydrochloride on severe hypertension. The Clinical Report (Japan)* 23(12) : 4577, 1989
- 7) Wataru Aoi, Shiro Yamachika : *Effect of a new calcium antagonist, manidipine hydrochloride, on circadian rhythm of blood pressure and renal function in hypertensive patients. The Clinical Report(Japan)* 23

(8) : 282, 1989

- 8) Toshio Ogihara, Yuichi Kumahara, Sokichi Onodera, Hisakazu Yasuda, Koichi Yokoyama, Masahiro Murayama, Toshimasa Meya, Koji Yakutai, Seiichi Furuta, Shigetake Shinoyama, Mitsuo Inada, Hiroshi

Yoshida, Hiroto Mashiba, Hirohide Matsuo, Akira akamatsu : *Effect of manidipine hydrochloride on lipid and glucose metabolism in patients with essential hypertension. The Clinical Report(Japan)* 23(13) : 5055, 1989