

## 본태성 고혈압에 대한 Nifedipine GITS의 강압효과 및 안전성에 관한 검토

인제대학교 의과대학 서울백병원 내과학교실  
김대현 · 오세익 · 김용균 · 최석구 · 유원상

= Abstract =

### Efficacy and Safety of Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (Adalat OROS) in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension

Dae-Hyun Kim, M.D., Se-Ick Oh, M.D., Yong-Kyun Kim, M.D.,  
Suck-Koo Choi, M.D., and Won-Sang Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University, Paik Hospital, Seoul, Korea

**Background :** This study was designed to evaluate the antihypertensive efficacy and safety of nifedipine gastrointestinal system push-pull osmotic pump formulation in patients with mild to moderate essential hypertension.

**Methods :** After 2 weeks placebo run-in period, nifedipine 60 mg was administered once daily for 8 weeks in thirty-two patients with mild to moderate essential hypertension.

**Results :** At the end point of treatment, sitting blood pressure decreased as much as 33/16 mmHg in average and rewarded 88% of efficacy and 69% of normalization. The ambulatory blood pressure monitoring in 10 patients also revealed 11% decrease in 24 hr mean diastolic blood pressure and 32% decrease in % elevated blood pressure. The most frequent side reactions were constipation in 7 patients and polyuria in 6 patients which were tolerated during entire trial period. There were no significant changes in biochemical parameters and hematologic data, thus making the rate of safety 91% and overall rating of usefulness was 84%.

**Conclusion :** Nifedipine GITS 60 mg once daily regimen is well tolerated and effective in the treatment of mild to moderate essential hypertension.

**KEY WORDS :** Nifedipine · Hypertension · Gastrointestinal therapeutic system.

## 서 론

대표적인 칼슘길항제인 Nifedipine 은 1970년대 후반부터 임상에서 사용되기 시작했으며 특히 고혈압성 긴급증에서는 설하투여로 탁효를 보아 응급실에서 애용되고 있으며 외래에서도 1일 2~4회 장기투약되고 있고 1일 2회의 서방정도 시판되고

있다.

최근 강압제의 장기요법에서 환자의 복약 순응도가 문제가 됨에 따라 강압제의 1일 1회 투여가 선호되는 추세이며 저자들도 몇몇 강압제의 효과를 검토한바 있으며<sup>1-14)</sup> 이번에 Nifedipine 1일 1회 용법이 가능한 Nifedipine gastrointestinal therapeutic system(이하 GITS 로 약함, Adalat OROS

Bayer a 1040)의 강압효과와 안전성을 검토하여 소기의성적을 얻었으므로 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상환자

1991년 10월부터 1992년 2월까지 인제대학교 서울백병원 내과외래에서 진료한 본태성 고혈압 환자중 30~70세의 경증내지 중등증의 미치료 또는 2주이상의 복약중단 환자를 대상으로 하였으며 중증, 속발성 고혈압, 약물과민환자, 신·간장애자, 임부 및 임신가능환자 기타 담당의사가 부적당하다고 판정한 환자는 제외하였다.

### 2. 시험약제

Adalat OROS(Bayer a 1040 바이엘약품 제공)은 Fig. 1과 같은 화학구조를 가졌으며 1정당 30, 60, 90mg의 정제가 있는데 이번에 사용한 것은 60mg 정이었다. Nifedipine GITS는 최근에 개발된 1일 1회 투약이 가능한 제제로 Push-Pull osmotic pump Principle에 의하여 비교적 일정하게 혈중 농도를 유지한다고하며(Fig. 2), 관찰기에는 외관 이 동일한 위약을 사용하였다.

### 3. 방법 및 기간

Fig. 3의 투약계획에 의하여 진행하였으며 2주간의 관찰기간중 위약을 사용하였으나 미치료 환

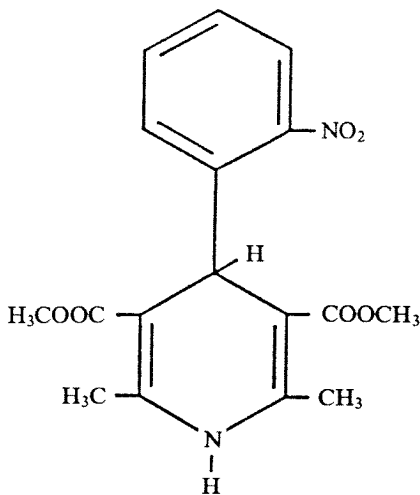


Fig. 1.

자인 경우 최소한의 기본검사와 관찰후 1주내에 투약을 시작하였다. 매 2주마다 혈압, 맥박, 체중을 측정하고 부작용 유무를 문진하였으며 혈압변동에 관계없이 동일 제제를 계속 1일 1회 오전 8시 전 후에 8주간 투약하였다.

24시간 활동혈압 ambulatory blood pressure (이하 ABP로 줄임) monitoring은 Spacelab 90207을 이용하여 관찰기간중과 치료기간 6~8주간에 각 1회 측정하여 비교하였다.

### 4. 병용약

혈압에 영향을 주는 다른 종류의 강압제, 항협심증제, 혈관작동 물질등은 사용하지 않았으며 신경안정제, 수면제등은 원칙적으로 병용하지 않았으나 관찰기간중 계속 사용중이었을 때에는 용법 용량을 변경하지 않고 사용토록 하였다.

### 5. 관찰항목

1) 혈압, 맥박: 외래 수진시마다 동일 측정자에 의하여 동일 수는 혈압계로 최소 5분이상 안정후 좌위, 우상박에서 측정하였으며 가급적 동일 시간대인 오전 8~12시에 측정하였다.

2) 활동혈압: 측정회수가 24시간에 최소한 50회, 주간에는 30회 이상인 경우 평가하도록 했으며 수축기압, 확장기압, 평균동맥압의 24시간평균,

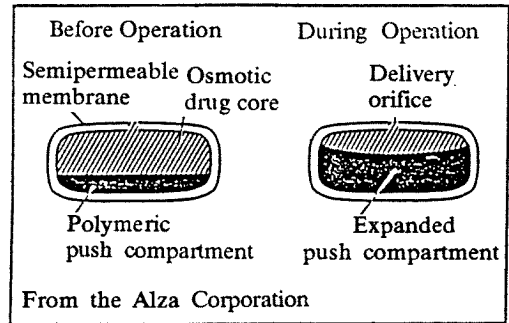


Fig. 2.

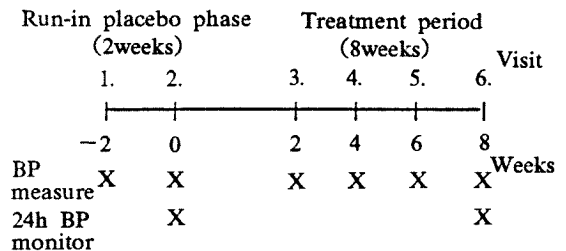


Fig. 3.

주간 평균 및 야간 평균치와 혈압변동치, 변동율을 관찰하였고 수축기압 140mmHg 이상, 확장기압 90mmHg 이상의출현율과 변동율을 그리고 최대치와 최소치등을 비교검토하였다.

3) 수반증상: 수진시미다 자각증상의 유무, 변동 및 부작용의 유무, 정도, 관련성 조치등을 문진 기록하였다.

4) 임상검사: 관찰기간 및 치료종료기에 일반 혈액검사(혈색소, 혈구용적, 백혈구수, 백혈구분획 및 혈소판수), 혈액화학검사(총단백, GOT, GPT, 총콜레스테롤, BUN, Creatinine, 뇨산, 혈당, Na, K) 등을 가급적 많은 대상에서 많은 종목을 검사하여 검토하였으며 관찰시기에 흉부 X선, 심전도, 안전검사등을 전원에서 시행하였다.

5) 합병증 및 우발증: 시험기간중에 합병증, 우발증이 발생하였을 경우에는 발생시기, 내용정도, 조치, 경과 및 시험약제와의 인과관계 유무를 기록하도록 하였다.

6) 부작용: 자각증상, 임상검사 소견의 이상, 변동등이 시험약제와 상관이 없다고 판정된 것 이외의 항목을 부작용으로 간주하고 내용, 발증일시, 정도, 조치 및 경과등을 기록하였다.

## 6. 평가방법

1) 강압효과: 투약전(관찰기 및 투약 개시직전 혈압의 평균)과 치료종료시 혈압(투약 6주와 8주 말의 평균)을 비교하여 金子 등<sup>5)</sup>의 기준을 개변하여 평가하는 한편 본 시험계획<sup>6)</sup>에 의한 기준으로 평가하였다.

Table 1. Criteria for hypotensive effect (mmHg)

	Excellent	Good	Poor	Bad
SBP	-20 or more	-19~10	± 9	10 or more
DBP	-10 or more	-10~ 5	± 4	5 or more
MAP	-13 or more	-12~ 7	± 6	7 or more

SBP : systolic Blood presswre

DBP : diastolic Blood presswre

SD : standard deviation

Modified from Ref. 5 (金子 et al. 1990)

Table 2. Criteria for hypotensive effect by protocol

Responder	DBP ≤90mmHg at end point or decrease ≥10mmHg from baseline
Normalization	DBP ≤90mmHg at end point or decrease <10mmHg from baseline

2) 자각증상개선도: 관찰기와 치료기를 비교하여 (1)개선, (2)약간개선, (3)불변, (4)무증상으로 판정하였다.

3) 안전도: 부작용(자각증상, 임상검사치의 변동) 및 합병증, 우발증의 유무, 정도등을 고려하여 (1)전무, (2)경도(투약계속), (3)중등도(투약감량) (4)중증(투약중지)의 4단계로 판정하였다.

4) 유용도: 강압효과, 안전도등을 종합하여 (1)매우유용, (2)유용, (3)약간유용, (4)무용의 4단계로 구분하여 판정하였다.

5) 탈락과 중지: 탈락(환자의 자의에의한 중단) 및 중지(의사가 중단시킴)예에서는 그시기, 사유, 조치, 경과등을 기록하며 6주이상 복약시에는 치료평가에 포함하도록 하였다.

## 결 과

### 1. 관찰대상 (Table 3)

관찰기를 거쳐 투약을 개시한 총 35명의 환자중 6주전에 탈락한 3명을 제외한 32명이 8주간의 복약을 완료하여 분석의 대상이 되었다. 성별은 남자 17명 여자 15명이었으며 평균 나이는 56세였다.

### 2. 외래혈압 (Fig. 4)

관찰기에 평균 172/103mmHg 의 혈압은 치료종료기에 137/86mmHg 로 평균 33/16mmHg 로 수축기압은 19%, 확장기압은 16% 하강하였다. 8주말까지 혈압이 150/90mmHg 이하로 떨어지지 않은 환자는 10례로 金子의<sup>5)</sup> 기준으로는 혈압정상화율은 69%였으나 Protocol 에 의한 확장기압 ≤90mmHg 도달율은 91%였다. 유의한 강압을 보인 환자는 28례로 강압율은 88% 였다.

### 3. 활동혈압 (ABP)에 의한 강압효과

Table 3. Patients Profile

No. of patient	enrolled	35
	dropped before 6 wks	3
	evaluated at 8 wks	32
Sex	M	17
	F	15
Age	Average	56
Severity	Mild	20
	Moderate	12

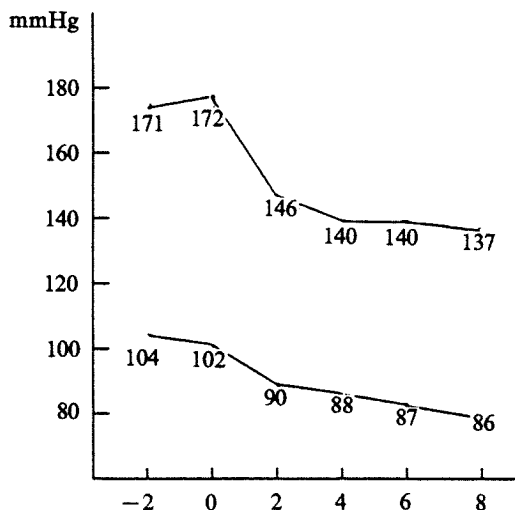


Fig. 4 Sequential changes of BP in 32 hypertensives treated with nifedipine GITS 60mg once daily.

(upperline : systolic Blood pressure, lower line : diastolic Blood pressure)

Table 4. Parameters by ABP monitoring in 10 patients

	before Tx	after Tx	% change
24hr. mean (mmHg)	147/93	128/83	-13/-11
Day time	150/96	132/87	-12/-9
Night time	134/84	115/71	-14/-15
Mean art. pr	111/71	98/77	-12/8
% elevate BP			
24hr.	61/57	20/25	-41/-32
Day	70/66	26/34	-44/-32
Night	29/29	2/1	-27/-28
Range (mmHg)			
Maximum	184/130	114/117	-11/-10
Minimum	115/68	98/56	-15/-18

10명의 환자(남, 녀 각 5명, 평균나이 55세)에서 투약전과 투약 6~8주에 ABP monitoring을 시행하였다. 24시간 평균 60회의 측정치를 얻었으며 그 평균치는 투약전 147/93mmHg에서 투약후 128/83mmHg으로 절대치로 19/10mmHg 하강하였고 -13/-11%의 % change를 얻었다. 특히 주간의 투약전 평균 150/96mmHg와 투약후 132/87mmHg는 Baumgart<sup>7)</sup>에 의하면 167/110mmHg, 135/95mmHg에 해당되어 그 변동은 28/15

Table 5. Side reactions

Symptoms	Frequency (%)
Constipation	7 (22)
Polyuria	6 (19)
Flushing	4 (13)
Headache	3 (9)
Indigestion	3 (9)
Edema	2 (6)
Palpitation	2 (6)
Thirsty	2 (6)
Insomnia	2 (6)
Rash	1 (3)
Cough	1 (3)

Table 6. Rating of effectiveness

	%
Rate of Responder	88
Rate of BP normalization	72
Drug safety	91
Overall usefulness	84

mmHg에 이르므로 excellent로 판정되었다.

평균 동맥압으로도 24시간, 주간, 야간에 각각 -12, -12, -17%의 감소를 보였으며 심박수는주간에는 9% 증가하였으나 야간에는 변동이 없었다.

고혈압출현율(% elevated blood pressure)는 수축기압은 27~44%, 확장기압은 28~32%의 확실한 감소를 보였으며 최대치와 최소치도 각각 10 및 18%의 감소를 보였다.

#### 4. 부작용

Table 5에 부작용의 종류와 빈도를 표시하였다. 대부분의 증상은 일과성이어서 투약 계속에 지장이 없었으나 변비와 다뇨증은 대증요법이 필요한 환자가 있었으며 감량하지 않고 투약을 계속하는 동안 지속되다가 투약종료후 소실되었다.

#### 5. 임상검사

투약전 전원에게 흉부 X선, 심전도, 안저검사, 뇨검사 및 혈청지질검사를 시행하였으며 혈액화학검사를 시험한 대부분의 환자에서는 투약전후 1예에서 일과성 혈청 K의 상승이 있었으나 1주일후 정상화되어 투약과의 관련성은 확정할 수 없었다.

## 6. 종합평가

「강압제의 임상평가 방법에 관한 지침」(金子 등 1990)<sup>7)</sup>에 준하여 저자들이 시행한 Adalat OROS의 임상시험 결과를 Table 6에 요약하였다.

## 고 안

Nifedipine은 고혈압성 긴급증<sup>8)</sup> low renin 고혈압의 치료<sup>9)</sup> 고령 고혈압 환자의 강압<sup>10)</sup> 중증 고혈압 환자에서의 좌심기능의 개선<sup>11)</sup> 등 고혈압 환자에서의 병태에 따른 비교 우월성이 강조되어왔으며 그밖에 이형협심증, 본태성 폐동맥 고혈압증, 폐색성말초 동맥질환, 2차성 고혈압등에서도 적응증을 가지고 있다.

한편 초기에 캡슐제제로 발매된 nifedipine은 흡수가 빨라 속효성이긴하나 교감신경계의 반사적 흥분으로 부작용이 생기고 반감기가 짧아 하루 3~4회의 투약이 불가피하여 환자의 복약 순응도 유지에 문제가 있었다. 그후 유효 혈중 농도를 장시간 지속시키는 제형으로 Nifedipine retard가 SR(sustained retard) 제제로 개발되어 1일 2회로 유효 농도가 유지 되었으나 다른 칼슘 길항제에 비하여 강압효과가 떨어진다고 보고되었다<sup>12)</sup>.

새로운 drug delivery system은 투약 간격을 연장하고 약물흡수를 지연시켜 혈중약물농도의 변동을 감소시키는 것이 목적으로 nifedipine GITS와 clonidine의 transdermal therapeutic system (TTS)가 있으며 전자는 다른 SR형과는 달리 dose dumping이 없으며 1회 투약으로 65%, 복수 투약으로 75~85%의 bioability와 steady state를 가지며 음식은 흡수를 약간 지연시키나 bioavailability의 변동은 없다고 한다<sup>13)</sup>.

Nifedipine GITS는 빠른 흡수에 의한 신속한 효과발현과 high plasma peak level등 fluctuation 감소로 reflectory vasodilator effect에 따른 교감신경계와 레닌 안지오텐신계의 활성화를 막음으로서 부작용을 줄이고 투약간격의 연장으로 1일 1회 용법으로 순응도를 높여 치료 효과를 높이는 pharmacodynamic상 개선된 제제로서 osmotic pressure에 의한 push-pull system으로 active

drug와 polymer인 driving agent가 bilayer로 core를 이루며 이들은 반투막으로 싸여 경구투여되면 수분을 흡수하여 정제 중앙에 laser로 뚫린 구멍을 통하여 일정량이 흘러나오도록 되어 완전한 흡수와 24시간 혈중농도의 유지가 가능 하다<sup>14)</sup>.

강압효과는 Gavras 등<sup>15)</sup>은 35명의 환자에서 좌위에서 12/10mmHg 강하한다고 했으며 Jueng등<sup>16)</sup>은 29명에서 13주간 30~60mg 투여로 15/10mmHg의 강압을 보고하였고 정상화율은 55%였다. Frishman<sup>17)</sup>은 diuretic을 사용중인 24명의 경·중등증 고혈압 환자에게 30~90mg를 투여하여 평균 17/11mmHg의 하강과 63%의 정상화율을 보고하였으며 또다른 논문에서<sup>18)</sup> 31명의 환자에서 16/10mmHg의 강압과 61%의 반응율을 보여 25%인 Inderal LA보다 유의하게 높았다고 했다. 저자들의 경우 DBP 90mmHg 미만, 10mmHg 이상의 강압 효과를 보인 반응율은 91%였다.

그러나 retard form을 시험한 Littler<sup>12)</sup>는 20mg 2회 투여로 45명에서 8주후의 DBP는 겨우 9mmHg 하강하여 felodipine만 못하다고 하였다. 저자들은 평균 33/16mmHg 하강으로 강압률은金子의 기준으로는 88%였고 정상화율은 69%였다. 부작용으로는 Jueng<sup>16)</sup>은 부종 3명, 탈력감, 감각둔마, 상복부통, 두통, 다뇨, 근력약화등이 5/11명(45%)에서 있었으며 Gavras<sup>15)</sup>는 35명중 오직 1명에서 체액저류를 보았을 뿐이라고 하였다. Frishman은<sup>17)</sup> 8종의 증상이 19명에서 있었으며 두통, 어지럼, 부종등이 각 3명(12%)이 있었고 그밖에 피로, 변비, 호흡곤란, 발진등이 각 2예에서 관찰되었다고 했다.

저자들은 변비 7예(22%), 다뇨 6예(19%)와 안면홍조, 소화장애, 두통등의 순으로 관찰되었으나 1명을 제외하고는 8주후 계속 복약을 희망하였다. Jueng<sup>16)</sup>등은 epinephrine, norepinephrine, aldosterone은 영향이 없었다고 했으며 저자들도 생화학검사, 심전도등에 이상이 없었고 1명의 여자 환자에서 일시 혈청 K의 6.2mEq/L의 상승이 있었으나 1주후 재검으로 4.2mEq/L로 정상화되었으며 따라서 안전도는 91%였다. 이상 강압효과와 안전도를 고려 할때의 전반 유용도는 84%로 최종평가 되었다.

부언할 것은 강압효과 및 부작용등을 고려할때

nifedipine GITS 30mg로도 동등한 효과를 약 40%의 환자에서 얻을 수 있을것 같아 다음 기회에 추시해보고자 한다.

## 요 약

새로운 약물전달 체계로 1일 1회 투약이 가능한 nifedipine GITS 60mg 정을 32명의 본태성 고혈압 환자에게 투여하여 강압효과 및 안전성을 검토하였다.

1) 투약전 평균 172/103mmHg의 혈압은 투약후 평균 139/87mmHg 로 강하하여 88%의 강압율을 보였으며 정상화율은 69%였다.

2) ABP 에 의한 검토도 강압효과는 24시간, 주간, 야간 모두 유효하였으며 심박수의 변동은 없었다.

3) 부작용으로 변비와 다뇨가 현저하였으나 투약을 중단할 정도는 아니었으며 검사실 성적에도 이상은 없어 안전도는 91% 이며 전반 유용도는 84%였다.

이상의 결과로 보아 Adalat OROS 1일 1회 60mg는 경증 및 중등증 고혈압 환자에게 안전하고도 유용한 강압제로 생각된다.

## References

- 1) 김용복 · 이성봉 · 최석구 · 유원상 · 이동철 : 경증 고혈압에 대한 Nitrendipine 의 임상적 관찰. 순환기 21 : 751-756, 1991
- 2) 배종화 · 이 영 · 유원상 · 김삼수 : 본태성 고혈압환자에 대한 Amlodipine의 강압효과 및 안전성에 관한연구. 순환기 20 : 463-468, 1990
- 3) 유원상 · 전영빈 · 박상현 · 임창영 · 최석구 : 본태성 고혈압에 대한 Manidipine의 강압효과 및 안전성에 관한 검토. 순환기 21 : 350-355, 1991
- 4) 권성훈 · 김용복 · 임창영 · 박상현 · 최석구 · 유원상 : 본태성고혈압에 대한 Felodipine의 강압효과 및 안전성에 관한검토. 인체의학 12 : 495-500, 1991
- 5) 「抗高血壓藥の臨床評價 方法 確立に 關する 研究」 研究班 : 降壓藥の 臨床評價 方法に 關する カイトライン 新藥 臨床 評價 カイトライン. 日本公定書協會 P 221-239, 1990
- 6) Bayer Pharma Korea : Clinical study protocol for Adalat OROS(Bayer a 1040), 1991
- 7) Baumgart P : Ambulatory blood pressure monitoring : reference value and the standard blood pressure scale. J Hypertens 9(supple) 584, 1991
- 8) 최석구 · 김면호 · 유원상 : 고혈압성 긴급증에 사용된 설하 Nifedipine(Adalat®)의 강압효과. 순환기 15 : 665-669, 1985
- 9) Buhler FR, Bolli P, Kiowsky W : Renin profiling to select antihypertensive baseline drugs : renin inhibitors for high renin and calcium entry blockers for low renin patients. Am J Med 77(suppl 2A) 36-42, 1984
- 10) Ben-Ishay D, Leibel B, Stessman J : Calcium channel blockers in the management of hypertension in the elderly. Am J Med 81 (suppl 6A) 30-34, 1986
- 11) Phillips RA, Ardelian M, Goldman ME : Cardiac and hemodynamic adjustments to rapid and sustained BP reduction. Am J Hypertens 2 : 196s - 199s, 1989
- 12) Littler WA : Control of BP in hypertensive patients with felodipine extended release or nifedipine retard. Br J Clin Pharm 30 : 871-878, 1990
- 13) Frishman WH, Shernan D, Feinfeld DA : Innovative drug delivery systems in Cardiovascular medicine, Nifedipine GITS and clonidine TTS. Cardiolgy clinics 5 : 703-716, 1987
- 14) Swanson DR, BarclayBL, Wong PSL : Nifedipine gastrointestinal therepeatic system. Am J Med 83 (suppl 6B)3-9, 1987
- 15) Gavras I, Murinari R, Higgins JT, et al : Antihypertensive effectiveness of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. Am J Med 83 (suppl 6B) 20-23, 1987
- 16) Jueng C, Halperin AK, Hshiouoto F, et al : Nifedipine GITS and hydrochlorothiazide in essential hypertension. J Clin Hypertens 3 : 695-703, 1987
- 17) Frishman WH, Garofalo JL, Rothshield A, et al : Multicenter comparison of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system and long acting propranolol in patients with mild to moderate systemic hypertension receiving diuretics : A preliminary experience. Am J Med 83(suppl 6B) 15-19, 1987
- 18) Frishman WH, Garofalo JL, Rothchild A, et al : The nifedipine GITS in the treatment of hypertension. Am J Cardiol 64 : 65-69 F, 1989