본태성 고혈압에 대한 Manidipine 장기투여의 강압효과와 안전성 검토

정광호 · 오세익 · 경쾌수 · 최석구 · 유원상

= Abstract =

Hypotensive Efficacy and Safety of Long-term Treatment with Manidipine on the Patients with Essential Hypertension

Kwang Ho Chung, · Se Ick Oh, · Qwe Soo Kyung,
Suck Koo Choi, · Won Sang Yoo,

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

Background : Hypertension is one of the chronic diseases which require life-long treatment. To assure life-long treatment, the prerequisites of antihypertensive agents such as efficacy, safety, convenience and cost are very important.

Method : Twenty-two patients with mild to moderate essential hypertension were administered manidipine-a new calcium antagonist-10 to 20mg once daily for 12 months to evaluate its hypotensive efficacy, safety, and patient's compliance. The following results were obtained.

Results :

- 1) Blood pressure dropped from initial 163/98mmHg to 141/88mmHg at the end of 12 months trial resulting 22/10mmHg decrease with 82% effectiveness.
- 2) Normalization of blood pressure(less than 150/90mmHg) was obtained in 73%
- 3) Major side reactions were observed in 4 cases(18%), namely facial edema, pitting leg edema, eyeball pain, and facial flushing, which subsided without preventing further medication.
- 4) Most of routine laboratory parameters were within normal limits and unchanged before and after trial.
- 5) Overall rating of usefulness was 73%.

Conclusion : Long-term administration of manidipine 10~20mg once daily was well tolerated and effective in the treatment of mild to moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Manidipine · Long-term treatment · Essential hypertension.

인제대학교 의과대학 내과학교실 서울백병원

교신저자 : 최석구, 서울특별시 중구 저동 2가 85번지, 100-032

머 리 말

본태성 고혈압은 대표적인 만성질환으로 그 치료에는 강압제의 장기복용이 불가피하며 강압효과와 안전성은 물론 환자의 순응도가 만족할만 해야 소기의 치료목적을 달성할 수 있다.

현실적으로 환자의 순응도를 고도로 유지하려면 먹기 편하고 값이 싸야 한다. 따라서 근자에는 1일 1회 복용으로 먹기 편한 강압제가 선호되는 경향이거나 하루 1000원 이상의 비용은 대다수의 고혈압환자에게는 부담이 된다.

저자들은 manidipine의 8주간 단기투여 성적을 보고한 바¹⁾ 있으며 이번에 이들 중 효과, 안전성에 문제가 없고 계속 복용을 희망하는 대상자와 약간의 신규환자에게 통산 12개월간 투약을 계속하여 강압효과의 지속 유지, 내약성 및 안전성 등을 검토하였기에 보고한다.

대상 및 방법

1990년 11월부터 인제대학교 서울 백병원 내과 외래 수진환자 중 경증(확장기압 90~104mmHg) 및 중등증(확장기압 105~114mmHg)의 본태성 고혈압환자중 manidipine 8주간 임상검토를 마치고 효과, 안전성에 문제가 없고 장기연용을 희망한 환자 18명과 신규로 관찰대상이 된 4명 계 22명이 본 연구의 대상이 되었다.

단기요법에서 넘어 온 계속환자는 가급적 용법 용량을 변경하지 않았으며 투여기간은 단기요법 8주를 포함하여 통산 12개월을 목표로 하였다.

신규환자는 기보한 선발 및 제외기준에 따랐으며

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	-9(∼)-5	± 4	5 or more
MAP	-13 or more	-12(∼)-7	± 6	7 or more

Modified from reference 2

SBP : systolic blood pressure

DBP : diastolic blood pressure

MAP : mean arterial pressure

같은 투약계획에 준하되 10mg부터 시작하여 2~4 주후 20mg으로 증량 후 12개월 말까지 지속하였다.

관찰항목은 맥박, 혈압, 자각증상, 임상검사, 부작용, 합병증등이었으며 강압효과의 평가는 투약전(관찰기 및 투약직전혈압의 평균)과 치료종료시 혈압(투약 12개월 말과 9개월 말혈압의 평균)과를 비교하여 표 1의 기준²⁾에 준하여 저효 및 유효를 유효라고 판정하였으며 수축기압과 확장기압이 일치하지 않을 때는 평균 동맥압에 의하여 판정하였다. 혈압정상화율은 최저혈압이 150/90mmHg 미만인 경우로 정의하였다⁶⁾. 안전도는 부작용(자각증상, 임상검사치의 변동) 및 합병증, 우발증의 유무 정도등을 고려하여 전무, 경도(투약 계속), 중등도(감약), 중증(투약 중지)의 4단계로 판정하였으며 유용도는 강압효과, 안전도등을 종합하여 매우 유용, 유용, 조금 유용 및 무용의 4단계로 판정하였다. 환자가 예약일에 2회이상 연속 결진한 경우 탈락으로 간주하였고 심한 부작용이나 임상검사치의 악화등이 있으면 중지하도록 하였다.

혈압변화의 유의성은 Paired T-Test로 검정하였다.

관찰결과

1. 환자의 배경(표 2)

투약을 시작한 31명의 환자중 6개월이내의 탈락이 5명, 9개월이내의 탈락이 2명으로 모두 7명이 탈락하였는데 탈락의 사유는 이사, 환자의 개인적 사정 등에 인한 것으로 약물과는 무관하였다. 또한 투약전 170/120mmHg을 보이고 doxazocin의 병용이 필요하였던 1명과 중간에 병용약이 필요하였던

1명 계 2명은 평가에서 제외하여 결국 남자 9명과 여자 13명 계 22명이 평가의 대상이 되었으며 이들의 평균 연령은 54세로 경증 18예와 중등증 4예였다.

2. 투여기간과 투약량의 추이

총 투약기간은 최소 12개월로 그중 6명은 1년이 넘고도 계속중이다. 복약순응도는 모두 80% 이상이었다. 장기투약중의 투여량이 단기요법 종료기 투여량과 같거나 적은 경우는 17례(77%)였으며 5mg으로 유효한 예는 1명(5%), 10mg는 10명(45%), 20mg는 11명(50%)이었다.

3. 강압효과(그림 1)

혈압은 관찰기에 평균 163/98mmHg였는데 12개월말 투약종료기에는 141/88mmHg로 절대치로 22/10mmHg 하강하여 -13%~-10%의 강하를 보였다. 투약종료후 저효를 보인 것이 14례(64%), 유효가 4례(18%)로 유효이상의 강압유효율은 18례, 82%였다.

투약종료시 150/90mmHg 미만으로 하강한 정상화는 16명에서 보여 73%의 정상화율을 나타내었다.

4. 부작용

표 3에 부작용의 종류와 빈도를 투약 경과별로 정리하였다. 총 9명에서 15건의 부작용이 관찰되었으며 안면 홍조, 어지러움등이 각 2건 기타 각

1건씩이었으나 중지에는 없었다. 62세 여자 환자에서 투약 1개월만에 안면부종을 보였으나 투약을 계속하면서 2주안에 소실되었으며 계속 투약하여 좋은 혈압조절을 보였다.

Fig. 1. Sequential change of BP in 22 hypertensives on long term manidipine therapy 10-20mg once daily.

*p value<0.0001 **p value<0.0002

Table 3. Side reactions in long-term manidipine therapy(events)

Duration	Cause related	
	Probable	possible
2 weeks	Facial flushing(2)	
1 month	Palpitation(2)	Weakness(1)
	Facial edema(1)	Eye pain(1)
2 month		Arthralgia(1)
4 month		Visual blur(1)
6 month	Pitting leg edema(1)	
9 month		Loose bowel(1)
		Heart burn(1)
12 month		Dizziness(2)
		Palpitation(1)

Table 2. Patients profile

No. of patient	Enlisted	31
	Dropped-out	7
	Before 6 month	5
	After 6 month	2
	Excluded from evaluation	2
	Evaluated at 12 month	22
	Succeeded open trial	18
	Newly included	4

Male : Female=9 : 13

Mild : Moderate=18 : 4

Mean age 54 Y/O

Table 4. Rating of effectiveness

Rate of hypotensive effect	82 %
Normalization	73 %
Safety of drug	82 %
Overall usefulness	73 %

Rate of hypotensive effect : No. of patients who showed excellent or good hypotensive effect/No. of total patients

Normalization : No. of patients whose blood pressure came down under 150/90 mmHg/No. of total patients

Safety of drug : No. of patients who showed no or mild side reaction/No. of total patients

Overall usefulness : No. of patients whose results were very useful or useful/No. of total patients

5. 임상검사

투약전 전례에서 흉부 X선, 심전도, 안저검사 및 기본적인 생화학검사를 시행하였으며 과반수에서 투약전, 투약후 3개월, 6개월, 9개월 및 12개월중 2~4회에 걸쳐 GOT, GPT, Na, K, BUN, creatinine, 혈당, 총콜레스테롤, 노산치등을 검사하였으나 모두 큰 변화는 없었다. 48세 여자환자에서 GOT가 11→19→27U/dl, GPT가 9→31→37U/dl로 증가경향을 보였으나 정상범위내에 머물러 투약을 계속하였으며 자각 증세나 기타 간장애를 나타내는 소견은 없었다.

6. 종합평가

이상 강압효과, 부작용 등을 포함하여 강압제의 임상평가 방법에 관한 지침에 준하여 표 4에 요약하였다.

고 안

저자들의 8주간에 걸친 단기요법은 새로운 칼슘길항제인 manidipine이 안전하고도 유용한 강압제임을 보여 주었다¹⁾.

이번의 연구는 이들 단기요법을 완료한 33명의 환자중 18명에게 12개월간의 연속 장기 투약을 했으며 4명의 새로운 환자가 시험에 참여하여 완료하였다. 이들의 나이는 37~73세였으며 평균 54

세였다.

이들은 장기 복약을 승락하고 계속 복약하였으며 총 31명의 참가자 중 5명은 3개월에, 1명은 6개월에, 1명은 9개월에 탈락하였다. 1명은 당초 170/120 mmHg의 중증고혈압으로 강압이 여의치않아 doxazocin 2mg을 추가하였으며 1명은 협심증을 주소로 감압요법중 역시 doxazocin을 병용하였으므로 평가에서 제외하여 결국 22명이 최종 평가 대상이 되었다.

당초 관찰기에는 위약을 주었으나 미치료환자나 3주 이상 투약이 중단되었던 환자는 처음부터 실약을 10~20mg 1일 1회 시작하였으며 투약직전의 평균혈압은 162/97mmHg였으며 1개월말에 148/93 mmHg, 2개월말에 136/86mmHg로 가장 많이 하강하였고 3개월에 137/88mmHg, 6개월에 137/87 mmHg, 9개월에 139/88mmHg 그리고 12개월에 143/87mmHg로 20/11mmHg(-12/-11%) 하강하였으며 치료중기의 평균은 141/88mmHg였다.

본태성 고혈압의 치료기간은 평생이라고 할 수 있으므로 강압제는 장기 투여해도 안전해야 하고 강압효과에 내성이 없어야 하며 복약순응도가 좋아야 한다. 따라서 강압효과와 안정성뿐만 아니라 본제와 같은 1일 1회투여법이 탈락율을 줄이고 양호한 순응도를 얻는데 도움이 된다.

또 장기투여의 경우 효과가 유지되는지, 유지용량에 변화가 있는지를 알아 보기위하여 검토한 바 Kokufu³⁾등은 단독투여의 경우 150/90mmHg 미만으로 잘 유지되었으며 관찰기에 비하여 수축기 27~34mmHg 확장기 10~19mmHg의 하강을 볼 수 있었는데 저자들의 경우¹⁾ 관찰기 161/99 mmHg에서 8주말 137/86mmHg로 24/13mmHg 하강하여 유효율 80%였는데 이번 장기투여에서는 163/98mmHg에서 12개월 후 141/88mmHg로 22/10 mmHg의 하강을 보여 82%의 유효율로 효과가 변함없이 유지됨을 알 수 있었다. 다른 칼슘길항제의 장기 투여의 강압효과는 nifedipine retard는 77%⁴⁾, 83%⁵⁾였고 nilvadipine은 85%였는데⁶⁾ manidipine은 89%로 가장 높았다³⁾.

Nifedipine은 20~120mg의 단독요법으로 24시간 약효가 지속된다고 했으며⁷⁾ 최근 저자들도 nifedi-

pine GITS도 우수한 강압효과를 보고한 바 있다⁸⁾.

투약용량에 관하여 Kokufu³⁾는 단기요법때 보다 증량한 것은 157명중 25명뿐으로 단독투여의 82%인 대다수의 환자는 단기요법종료시의 상태를 유지하기 위하여 동량 또는 그 이하의 용량으로 충분하였다고 한다.

Poor⁹⁾은 diltiazem 단독요법으로 초기 57%의 강압효과는 장기 요법에서는 유지되지 못하고 44%로 감소하였다고 보고하였다. 저자들의 경우 22명중 16명(73%)에서 8주말과 동일용량을 사용하였으며 유효예인 18명(83%) 중 15명에서 증량없이 혈압이 유지되었다.

이상의 강압효과 및 투여량의 추이에서 보면 manidipine은 장기투여에 있어서 강압작용에 문제가 될만한 내약성은 생기지 않는 것으로 생각된다.

안전성에 관하여 8주간의 단기요법기간중 안면홍조 5건, 심계항진 2건, 어지럼, 두통, 안면부종 각 1건이 있었으며 장기 투여기간중 4개월에 눈이 침침, 6개월에 하지부종, 어지럼등이 있었으나 큰 문제는 없었으며 치료를 중단한 예는 1건도 없었다. Sorkin¹⁰⁾등은 nifedipine으로 20%에서 하지 부종이 발생했다고 하였으며 임상검사치에 관하여는 1예에서 GOT, GPT의 점증이 있었으나 정상범위내였으며 자타각적 간장에 소견이 없이 치료를 계속하였다. 따라서 단기요법에서의 안전도는 82%로 다른 칼슘길항제인 nicardipine의 88%⁴⁾, 88%⁵⁾, manidipine 83%⁶⁾와 비슷하였는데 장기투여시에는 15건의 부작용이 있었으나 투약과의 관련성이 농후하다고 인정된것은 4건으로 안전도는 82%라고 할 수 있겠다.

한편 환자의 순응도와 관련하여 6개월이전 탈락 5명, 6개월이후에서 2명의 탈락으로 23%의 탈락율을 보여 저자의 성적이었던 52%¹¹⁾보다 매우 좋은 순응도를 보였다. 12개월 시험종료 후에도 약 50%에서 투약을 계속 희망하고 있어 역시 내약성이 좋은 것으로 평가할 수 있겠다.

결 론

하루 한번 투약하는 칼슘길항제인 manidipine의

장기투여에 대한 강압효과 및 안정성을 검토하기 위하여 기보한 단기투여 시험에서 넘어온 18명과 새로 추가된 4명 계 22명의 경증 및 중등증 본태성 고혈압 환자에서 manidipine 10~20mg를 1일 1회 단독 투여하여 12개월간 관찰하였다.

관찰기 163/98mmHg의 혈압은 치료종기에 141/88mmHg로 22/10mmHg(-13%/-10%) 하강하여 평균 82%의 강압율을 보였으며 기간중 안면부종과 홍조, 심계항진, 하지부종등이 생겼으나 투약계속으로 소실되었다.

이상의 결과로 보아 manidipine 1일 1회 10~20mmHg의 장기투약은 경증 및 중등증 고혈압 환자에서 안전하고도 우수한 강압효과 및 순응도를 가진 강압제라고 생각된다.

요 약

연구배경 :

고혈압은 평생치료를 요하는 만성병증의 하나이다. 평생치료를 위해서는 항 고혈압제의 선행요건으로 효율성, 안전성, 편리성, 비용 등이 매우 중요하다.

방 법 :

경증 및 중등증의 본태성고혈압환자 22명에게 새로운 칼슘길항제인 manidipine을 하루에 10mg에서 20mg을 12개월동안 투여하여 강압효과의 지속유지, 내약성 및 안전성을 검토하였다.

결 과 :

1) 관찰기 혈압 163/98mmHg에서 12개월말 투약종료기에 141/88mmHg로 절대치가 22/10mmHg하강하여 82%의 강압유효율을 보였다.

2) 투약종료시 혈압 정상화율은 73%이었다(150/90mmHg미만)

3) 주요부작용은 안면부종, 하지부종, 심계항진과 안면홍조등 총 6건이 4명(18%)에서 관찰되었는데 치료없이 소실되었다.

4) 투약전과 투약후에서 환자들의 흉부X선, 심전도검사, 안저검사 및 기본적인 생화학검사가 변화없이 정상이었다.

5) 전반유용도는 73%이었다.

결 론 :

Manidipine 1일 1회 10~20mg의 장기투약은 경증 및 중등도 고혈압환자에서 안전하고도 우수한 강압효과 및 순응도를 가진 강압제라 생각된다.

References

- 1) 유원상 : 전영빈 · 박상현 · 임창영 · 최석구. 본태성고혈압에 대한 *manidipine*의 강압효과 및 안전성에 관한 검토 순환기 1991 ; 21 : 350-355
- 2) 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ガイドライン 新藥評價ガイドライン 日本公定書協會, 221-239, 1990
- 3) 國府外 12人 : 本態性 高血壓病に對する マニジピンの長期投藥における有効性と安全性の檢討 藥理と治療 1989 ; 17 : 237-263
- 4) 吉村 外 : 本態性高血壓病における徐放劑(Yc 93-LA) 長期投藥の有用性 基礎と臨床 1986 ; 20 : 5487-5500
- 5) 山田外 : 本態性高血壓病における Yc 93 LA(ニカルジピン 徐放劑)の長期投藥における臨

床效果 診療と新藥 1987 ; 24 : 2199-2222

- 6) 金子外 : 本態性高血壓症に對する FK235 の長期投藥における有効性と安全性 *Therapeutic Research* 1986 ; 5 : 1157-1174
- 7) Landmark K : *Antihypertensive and metabolic effects of long-term therapy with nifedipines slow release tablets.* *J Cardiovasc Pharmacol* 1985 ; 7 : 12-17
- 8) 김대현 · 오세익 · 김용균 · 최석구 · 유원상. 본태성고혈압에 대한 *nifedipine* GITS의 강압효과 및 안전성에 관한 검토 순환기 1992 ; 22 : 488-493
- 9) Poor PE, Massie BM, Von Kararman K et al. : *Diltiazem as monotherapy for systemic hypertension- A multicenter, randomized, placebo-controlled trial.* *Am J Cardiol* 1986 ; 57 : 212-217
- 10) Sorkin EM, Clissold SP, Brodgen RN. : *Nifedipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in ischemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders.* *Drugs* 1985 ; 30 : 182-274
- 11) 유원상 · 김용균 · 김준희 · 최석구 · 전영빈. 본태성고혈압환자의 순응도에 관한 연구 IV. 인제의학 1991 ; 12 : 67-71