칼슘 길항제인 Nilvadipine과 Diltiazem의 고혈압 치료효과의 비교 관찰*

박대균 · 이명목 · 한기훈 · 채인호 · 이무용 · 이명용
김효수 · 손대원 · 오병희 · 박영배 · 최윤식 · 이영우

= Abstract =

A Comparison of Nilvadipine and Diltiazem in the Treatment of Hypertension (Comparative Double Blind Parallel Study)

Dae-Gyun Park, M.D., Myoung-Mook Lee, M.D., Ki-Hoon Han, M.D.,
In-Ho Chai, M.D., Moo-Yong Rhee, M.D., Myoung-Yong Lee, M.D.,
Hyo-Soo Kim, M.D., Dae-Won Sohn, M.D., Byung-Hee Oh, M.D.,
Young-Bae Park, M.D., Yun-Shik Choi, M.D., Young-Woo Lee, M.D.,

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine
Seoul National University Hospital, Seoul, Korea*

Background : Nilvadipine (5-isopropyl-3-methyl-2-cyano-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridine-dicarboxylate) is a new dihydropyridine calcium channel blocker which is structurally related to nifedipine and characterized by a high tissue-specificity for vascular smooth muscle and an antihypertensive effect longer-lasting than other dihydropyridines. However, its blood pressure lowering effect and safety have not been documented in Korean patients with essential hypertension. The purpose of the present study was to examine antihypertensive effect and safety of nilvadipine in patients with mild to moderate hypertension. Diltiazem was used for purposes of comparison in comparative double blind parallel study.

Methods : Sixty-six patients with mild to moderate essential hypertension were included in this study. All patients were randomly assigned to one of two groups (nilvadi-

* 이 연구는 1994년 서울대학교병원 위탁임상연구비(06-94-027)의 일부 보조에 의한 결과임.

서울대학교 의과대학 내과학교실

서울대병원 순환기내과

교신저자 : 이명목

서울시 종로구 연건동 28 우) 110-144

TEL : (02) 760-3285 Fax : (02) 3673-2913

pine or diltiazem). After administration of placebo for 2 weeks, patients were given either nilvadipine (4 mg twice and placebo once daily) or diltiazem (30 mg 3 times daily) for 8 weeks. During the 8-week inspection period, blood pressure and heart rate were measured at 4 weeks and 8 weeks. On the first day of the study protocol, electrocardiogram, chest PA, fundic exam and laboratory test were performed in all patients. Laboratory test were repeatedly performed on the last day of the study protocol.

Results : In nilvadipine-treated group, systolic blood pressure (placebo: 171 ± 18 mmHg, after 4 wk medication: 152 ± 20 mmHg, after 8 wk medication: 148 ± 15 mmHg) and diastolic blood pressure (placebo: 105 ± 11 mmHg, after 4 wk medication: 94 ± 8 mmHg, after 8 wk medication: 94 ± 8 mmHg) were significantly reduced after medication. Decreases (percent reduction) of systolic blood pressure for nilvadipine and diltiazem were 20 ± 14 mmHg($12 \pm 8\%$) and 11 ± 13 mmHg($8 \pm 9\%$), respectively. Decreases (percent reduction) of diastolic blood pressure for nilvadipine and diltiazem were 11 ± 10 mmHg($10 \pm 10\%$) and 9 ± 6 mmHg($9 \pm 6\%$), respectively. There is no difference in reducing blood pressure between nilvadipine and diltiazem, although nilvadipine had tendency to reduce diastolic blood pressure more than diltiazem but clinical significance is less likely because the difference is too small. The response rates for nilvadipine and diltiazem were 67% and 52%, respectively in the condition that a decrease in diastolic blood pressure by 10 mmHg from the pretreatment level or a diastolic blood pressure level below 90 mmHg indicate a response for drug.

Conclusions : Nilvadipine is an effective antihypertensive drug in mild to moderate hypertensives without serious side effects.

KEY WORDS : Hypertension · Nilvadipine.

서 론

칼슘 길항제는 심근이나 평활근이 흥분되었을 때 일어나는 세포내로 칼슘이온의 유입을 억제하는 물질로, 혈관확장 외에 심근수축 및 심장자극 전도계에 대해서도 억제작용을 지니고 있다¹⁾. 약제마다 억제작용의 강도가 다르고 장기 특성이 있어 이에 따라 항고혈압제, 항협심증제,

항부정맥제 등으로 임상에서 널리 사용되고 있다^{2,3,4,5)}. 기존에 널리 사용되고 있는 verapamil, nifedipine, diltiazem 이후로 여러 칼슘길항제의 개발이 활발히 진행 발표되는 가운데, 1978년 강력한 혈관확장작용이 있는 새로운 칼슘 길항제인 nilvadipine이 개발되었다⁶⁾. Nilvadipine은 nifedipine과 같은 dihydropyridine을 지니고 있으나 광선에 대하여 안정된 화합물이다.

Nilvadipine은 약리학적으로 혈관 및 심장에 칼슘길항제 특유의 작용을 지니고 있으며, 혈관에 대한 특이성이 nifedipine에 비하여 뚜렷이 높고, 정맥내 투여시 관혈류 증가 및 강압효과는 nifedipine이나 nicardipine에 비하여 소량의 nilvadipine으로도 작용기간이 지속된다는 점이 확인되었다^{7,8)}. 전임상 및 임상시험 성적을 종합 평가하여 nilvadipine은 임상적으로 고혈압 및 협심증의 치료에 널리 사용될 수 있을 것으로 판단되며^{9,10)}, 따라서 본 연구에서는 기존에 그 효과 및 안정성이 인정되고 있는 칼슘길항제인 diltiazem과 비교하여 nilvadipine의 강압효과와 안정성을 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대상환자의 선정

대상은 일차적으로 외래에서 측정된 좌위혈압이 이완기 95mmHg이상이고 115mmHg미만인 정도 내지 중등도 고혈압을 가진 환자를 대상으로 약물요법이 필요하다고 판단되는 환자에 대해 외래 통원의 방법을 이용한 전향적 연구를 실시하였다.

처음 외래 방문 시 검사를 실시하여 이차성 고혈압 및 동반 질환을 확인하였고 2주간 위약을 투여하여 계속적으로 이완기 혈압이 90mmHg 이상인 경우에 치료제를 투여하였다. 대상 환자는 무작위로 nilvadipine 투여군과 diltiazem 투여군 두 군으로 구별하여 각 군을 8주간 추적 관찰하였다. 치험 선정 기준에 만족한 환자는 총 90명이었고 이 중 24명이 치험 기간 중에 외래를 방문하지 않아 자연 탈락하였다. 자연 탈락된 환자 중 8명은 위약 투여 후, 11명은 처음 치료제 투여 후 검사를 시행 하지 않아 탈락하였다. 자연 탈락을 제외한 66명에 대해 치료제

의 투여에 따른 강압효과와 부작용의 발생빈도를 이중맹검법으로 비교 관찰하였다.

이미 칼슘통로 차단제를 복용하는 고혈압 환자들은 대상에서 제외시켰다. 이외에 다음과 같은 경우는 연구대상에서 제외시켰다.

가. 25세 이하이거나 70세 이상의 환자

나. 중증의 고혈압 환자 (확장기 혈압이 115 mmHg 이상)

다. 이차성 고혈압증 환자

라. 뇌출혈, 뇌경색의 기왕력이 있고 현재 타각적 신경증상이 있는 환자

마. 불안정성 협심증 혹은 심근경색증이 있거나 기왕력이 있었던 환자

바. 심한 심질환을 가진 환자 (고도의 부정맥, 심방 세동, 심부전 등)

사. 고도의 간기능 장애 (SGOT, SGPT가 정상 범위의 두배 이상)

아. 고도의 신기능 장애 (creatinine > 2.1mmol /dl)

자. 혈당조절이 잘되지 않는 당뇨병 환자

차. 칼슘 길항제에 의한 고도의 부작용 기왕력이 있는 환자

카. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유기의 여성환자

타. 다른 질환으로 인하여 연구 전 기간 중 약제의 투여가 어렵다고 판단되는 환자

파. 환자에게 동의를 얻을 수 없는 경우

2. 연구 방법

1) 임상시험 방법 : 두 약제 투여 후 이중맹검 비교법(Comparative double blind parallel study (Phase III))을 이용하여 치료 효과 및 부작용을 비교하였다. 각 환자는 관찰기와 치료기로 나누어 2주간 관찰기에는 어떤 강압제도 중지하고 위약을 투여한다. 치료기 8주간 강압제를 투여

하고 혈압, 부작용 등을 관찰한다. 치료기간 중에는 치험약 이외에 다른 혈압강하제나 치험약에 영향을 줄 가능성 있는 약제는 사용하지 않았다.

2) 치료제는 다음과 같이 투여하였다.

Nilvadipine 투여군: 니바딜 4mg 1정을 아침, 저녁 2회 1정씩을 경구 투여한다 (점심식사 후 placebo 1정 투약하여 1일 3회로 투여한다).

Diltiazem 투여군: 헤르벤 30mg 1정을 1일 3회 1정씩 경구 투여한다.

3) 검사항목, 방법 및 시기

환자의 첫 방문시 이학적 검사와 문진을 실시하였다. 이후 추적관찰 기간에 부작용 여부 및 복용여부를 확인하기 위해 문진 및 이학적 검사를 실시하였다. 혈압과 맥박은 앉은 자세에서 측정하였고 이는 관찰기 개시 및 종료시, 치료기 4주와 8주째 측정한다. 관찰기 종료 및 치료기 종료시에는 누운자세에서 혈압과 맥박을 측정한다. 체중은 관찰기 종료 및 치료기 종료시 측정한다.

첫 방문시 대상환자에 대해 임상검사를 실시하여 이차성 고혈압 및 말초기관 (안저, 신장, 심장) 손상 여부를 확인하였다. 검사항목은 심전도, 요검사, 흉부 방사선 촬영, 혈액학적 검사 (적혈구수, 헤모글로빈, 헤마토크리트치, 백혈구수, 백혈구 분획 (비정상일 경우), 혈소판수), 혈액 생화학검사 (GOT, GPT, Alk-P, LDH, Bilirubin, 총 콜레스테롤 및 혈청 지질검사, 뇨소 질소, Creatinine, 총 단백, Albumin, 뇨산, 혈중 전해질 (Na, K, Cl, etc), 공복시 혈당치) 등을 실시하였다. 이 검사 중 혈액학적 검사, 요 검사, 혈액 생화학검사는 치료약제 투약이 끝난 후 재 실시 하였다.

4) 부작용

관찰기에 나타나지 않고 치료기에 새롭게 출

연한 자, 타각 증상 및 관찰기에 인정되었으며, 치료기에 유의하게 악화된 자, 타각 증상은 치험약과의 인과관계를 명확하게 부정 가능한 경우를 제외하고는 부작용으로서 취급하였다.

치험기간 중 과도한 강압이나 부작용 또는 합병증, 우발증의 발현이나 악화등이 인정되었을 경우 혹은 환자로부터 중지의 요청이 있는 경우는 담당의의 판단에 의해 치험약을 감량 또는 중지한다.

5) 연구결과와 분석

대상환자의 임상적 특성의 비교는 chi-square test를 사용하였으며, 위약 투약 전후 및 치료약 투여 전후의 혈압의 변화는 paired t-test를 이용하여 차이를 검정하였고, 두 약제의 비교는 student t-test를 실시하였다. 약제에 대한 부작용의 경우 그빈도를 관찰하였다. 통계적 유의수준은 p 값이 0.05미만인 경우로 정한다.

결 과

1. 대상환자의 특성

치험 선정기준에 만족한 환자는 90명이었다(nilvadipine치료군이 44명, diltiazem치료군이 46명). 이 환자중에 24명이 자연 탈락하였다. 두 군간에 기저혈압을 비교한 결과 유의한 차이가 없었고 (104 ± 10 mmHg vs 103 ± 7 mmHg, $p = NS$), 자연 탈락된 환자가 대부분 위약투여후 혹은 처음 치료제 투여 후에 (24명 중에 19명) 탈락하여 치료 효과를 판정할 수 없었기 때문에 selection bias는 작용하지 않으리라 사료된다. 따라서 대상환자의 분석은 자연 탈락한 24명을 제외한 66명에 대하여 시행하였다. 분석 대상환자 66명 중에 남자가 35명, 여자가 31명이었다. Nilvadipine 치료군 중 5명, diltiazem 치료군 중 2명이 혈압강하가 미약하고 약물에 의한 부작용

이 의심되어 연구를 중지하였다. 결국 두 약물의 혈압강하 효과의 비교는 nilvadipine 치료군 28명, diltiazem 치료군 31명을 대상으로 하였다. Nilvadipine 치료군 (28명)은 남자 14명, 여자 14명이고 평균연령은 56.5 ± 9.0 세이었다. Diltiazem 치료군 (31명)은 남자 19명, 여자 12명이고 평균연령은 54.6 ± 9.1 세이었다. 체질량 지수는 각각 25.3 ± 2.2 , 23.9 ± 2.9 (kg/m^2)이었다. 연령, 남녀비, 체질량 지수에서 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 말초기관의 손상을 (안저 변화, 심전도상의 이상소견, 소변검사상의 이상소견) 보는 검사에도 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 고혈압의 병력은 nilvadipine 치료군이 평균 3.0 ± 5.5 년이고 diltiazem 치료군이 2.1 ± 3.4 년으로 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

기저혈압 및 맥박수를 비교한 결과 수축기 혈압과 맥박은 차이가 없었으나 이완기 혈압은 nilvadipine치료군이 약간 높았다(105 ± 11 mm

Hg vs 104 ± 7 mmHg, $p < 0.05$) (Table 2).

2. 혈압강하 효과의 비교

1) Nilvadipine 치료군

수축기 혈압의 경우 최초 혈압에 비해 위약 투여 후 변화가 없었으며 (170 ± 20 mmHg, 171 ± 18 mmHg, $p > 0.05$), nilvadipine 투여 4주째 측정된 수축기 혈압의 평균은 152 ± 20 mmHg, 8주째 148 ± 15 mmHg로 감소하였다. 4주째에 비해 8주째의 수축기 혈압은 변화가 없었고, 치료 전에 비해 치료 후 4주째와 8주째의 수축기 평균 혈압은 의미 있게 감소 하였다 (171 ± 18 mmHg, 150 ± 16 mmHg, $p < 0.01$) (Table 3) (Fig 1).

이완기 혈압의 경우 최초 혈압에 비해 위약 투여 후 변화는 없었으며 (104 ± 11 mmHg, 105 ± 11 mmHg, $p > 0.05$), 투약 4주째와 8주째의

Table 1. Clinical characteristics of subjects

	Nilvadipine (n = 28)	Diltiazem (n = 31)	p-value
Age (year)	56.5 ± 9.0	54.6 ± 9.1	0.71
Sex (male/female)	14/14	19/12	0.54
BMI (kg/M^2)	25.3 ± 2.2	23.9 ± 2.9	0.31
Fundus			
grade 1	8	5	
grade 2	6	4	
History of HT (yr)	3.0 ± 5.5	2.1 ± 3.4	0.14
Previous antihypertensive medication (no)	13	9	0.27
History of Smoking (no)	3	6	0.48
Abnormal EKG (no)	8	7	0.82
Abn UA (no)	6(1)	5	0.85
DM (no)	2	0	
Chronic liver disease (no)	3	5	

BMI ; body mass index, UA ; urinary analysis

이완기 혈압의 평균은 각각 94 ± 8 mmHg, 8주째 94 ± 8 mmHg로 투약 전에 비해 의미있게 감소하였다. 4주째에 비해 8주째의 이완기 혈압은 변화가 없었고, 치료 전에 비해 치료 후 4주째와 8주째의 이완기 평균 혈압은 의미 있게 감소 하였다 (105 ± 11 mmHg, 94 ± 7 mm Hg, $p < 0.01$)(Table 3)(Fig 1).

맥박수는 nilvadipine의 투약 전후로 의미 있는 변화를 보이지 않았다(75 ± 11 /min, 76 ± 8 /min, $p = NS$)(Table 3).

2) Diltiazem 치료군

수축기 혈압의 경우 최초 혈압에 비해 위약 투여 후 변화가 없었다(164 ± 14 mmHg, 163 ± 15 mmHg, $p > 0.05$). diltiazem 투여 4주째와 8주째 측정 한 수축기 혈압의 평균은 각각 153 ± 17 mmHg, 152 ± 14 mmHg로 투약 전에 비해 의미있게 감소하였다. 4주째에 비해 8주째의 수

축기혈압은 변화가 없었고, 치료 전에 비해 치료 후 4주째와 8주째의 수축기 평균 혈압은 의미 있게 감소 하였다(163 ± 15 mmHg, 152 ± 14 mm Hg, $p < 0.01$)(Table 3)(Fig 1).

이완기 혈압의 경우 최초 혈압에 비해 위약 투여 후 변화는 없었으며 (103 ± 8 mmHg, 104 ± 7 mmHg, $p > 0.05$), 4주째 측정 한 이완기 혈압의 평균은 95 ± 10 mmHg, 8주째 94 ± 9 mm Hg로 투약 전에 비해 의미있게 감소하였다. 4주째와 8주째의 이완기 혈압은 변화가 없었고, 치료 전에 비해 치료 후 4주째에 비해 8주째의 이완기 평균 혈압은 의미 있게 감소 하였다(104 ± 7 mmHg, 95 ± 8 mmHg, $p < 0.01$) (Table 3) (Fig 1).

맥박수는 diltiazem의 투약 후 약간 상승하였다 (75 ± 8 /min, 78 ± 8 /min, $p < 0.05$)(Table 3).

3) Nilvadipine 치료군과 diltiazem 치료군의

Table 2. Basal blood pressure and heart rate

	Systolic BP (mmHg)	Diastolic BP (mmHg)	Heart rate (beat/min)
Nilvadipine	$170.6 \pm 18.4^*$	$105 \pm 11^{**}$	$74.8 \pm 11.2^\#$
Diltiazem	$163.3 \pm 15.6^*$	$104 \pm 7^{**}$	$75.0 \pm 8.5^\#$

*p = NS, **p < 0.05, #p = NS

Table 3. Blood pressure response after medication

	Nilvadipine			Diltiazem		
	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	HR(/min)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	HR(/min)
Basal	$170.6 \pm 18.4^*$	$105.3 \pm 10.9^{**}$	$74.8 \pm 11.2^\#$	$163.3 \pm 15.6^+$	$103.8 \pm 7.4^{++}$	$75.0 \pm 8.5^\approx$
4wk	152.0 ± 20.1	93.6 ± 8.5	77.1 ± 8.7	153.1 ± 17.3	95.3 ± 9.9	78.3 ± 9.2
8wk	$148.1 \pm 15.3^*$	$94.0 \pm 8.1^{**}$	$74.5 \pm 8.4^\#$	$150.6 \pm 14.1^+$	$94.0 \pm 8.7^{++}$	$77.7 \pm 9.1^\approx$

*p < 0.01, **p < 0.01, #p = NS, +p < 0.01, ++p < 0.01, $\approx$ p < 0.05

비교 수축기 혈압의 강하정도는 nilvadipine 치료 후 평균 20 ± 14 mmHg가 감소하였고 diltiazem 치료 후 평균 11 ± 13 mmHg가 감소하였다. 분률(%)로는 각각 $12 \pm 8\%$, $8 \pm 9\%$ 씩 감소하였다. 두 군간의 약제에 따른 수축기 혈압의 강하정도 및 분률은 통계적으로 의미있는 차이는 없었다 ($p > 0.05$).

이완기 혈압의 강하정도는 nilvadipine치료 후 평균 11 ± 10 mmHg가 감소하였고 diltiazem치료 후 평균 9 ± 6 mmHg가 감소하였다. 분률(%)로는 각각 $10 \pm 10\%$, $9 \pm 6\%$ 씩 감소하였다. Nilvadipine이 diltiazem보다 이완기 혈압을 약간 더 감소시키는 양상을 보였다($p < 0.01$)(Table 4).

4) 약제의 부작용

Nilvadipine 치료 중 5례(15%)에서 약제의 부작용이 의심되거나 환자의 요구에 의해 약제를 중단하였다. 이중 2례는 복부 불편감을 호소하였

고 나머지 3례는 각각 안면홍조, 두통, 흉통을 호소하였다. Diltiazem 치료 중 2례에서 약제를 중단하였다. 이 중 1례는 안면홍조를 호소하였고, 다른 1례는 현기증을 호소하였다.

Nilvadipine 투여 전후로 체중 변화는 없었다 (67 ± 10 kg, 67 ± 10 kg, $p > 0.05$). 약제투여 전후로 비교한 검사소견상 특별한 변화는 관찰되지 않았다.

약제 투여 전후로 검사소견 (혈액학적 검사, 혈액 생화학 검사, 요검사)을 비교한 결과 특별한 변화는 없었다.

고 안

칼슘 길항제는 심근과 혈관 평활근 세포막에 직접적으로 작용하여 세포내로 칼슘이온의 유입을 억제하여 여러 약리 작용을 나타낸다. 심근에 대해서는 수축력 및 전도계에 억제작용을 나

Fig 1. Pressure lowering effect is prominent after medication for 4 weeks and continue throughout 8 weeks. N and D indicates nilvadipine and diltiazem

타내고 혈관 평활근에 대해서는 혈관확장을 나타내고 있어 장기 특이성에 따라 항고혈압제, 항협심증제, 항부정맥제 등으로 이용되어지고 있다¹⁵⁾.

칼슘 길항제는 특히 고령이고 혈액의 renin 수치가 낮은 고혈압 환자에서 유용하며 고령의 고혈압 환자에서는 단독 요법으로도 유용하다는 보고가 있어 고혈압 치료제로 널리 이용되고 있다^{11,12)}. 고혈압 치료제로는 칼슘 길항제 중 혈압 강하 효과가 뛰어난 dihydropyridine 계통의 약제를 사용하고 있는데 대표적인 약제로는 nifedipine이 있다.

본 연구에서 사용한 nilvadipine은 dihydropyridine계통의 약제로 1978년에 일본에서 개발된 약제이다. 약리학적으로는 혈관 및 심장의 칼슘 길항작용을 나타내고, 혈관에 대한 특이성은 nifedipine보다 높고, 정맥내 투여 경우 관혈류 증가 및 혈압 하강 작용은 nifedipine에 비해 소량으로 작용 시간이 길다고 알려져 있다^{6,8-10)}. 그 약리학적, 생화학적 특성은 밝혀진 바 있고, 본태성 고혈압의 치료에 있어 유용성과 안전성은 일련의 임상시험에서 확인되었다⁹⁻¹⁰⁾.

Nilvadipine은 임상적으로는 작용 시간이 길어 하루 두 번 투여로도 혈압하강이 충분히 지속되는 것으로 알려져 있으나 본연구에서는 diltia-

zem을 세 번 투여하여야 하기 때문에 이중맹검을 유지하기 위하여 세 번 투여하는 방법을 택하였고 세 번중 중간에 투여하는 약제는 위약으로 하였다.

본 연구 결과 nilvadipine 투여후 4주째에 혈압강하 효과가 현저히 관찰되었고 투여 8주째에도 이 효과는 계속 지속되었다. 치료전 수축기 평균 혈압은 171 mmHg이었고 치료후 150 mmHg로 감소 하였고 이완기 혈압 또한 치료전 평균혈압이 105 mmHg에서 93 mmHg로 현저히 감소하였다. 이완기 혈압이 90 mmHg 이하를 보인 환자는 12례 (43%)로 그 숫자가 비교적 적었다. 이것은 nilvadipine의 혈압을 강하시키는 정도가 본 연구에서 평균 10mmHg로써 치료전 이완기 혈압이 높았기 때문에 혈압강화 효과가 있더라도 90 mmHg 이하로 떨어뜨리지 못했기 때문이다. 즉, 이완기 혈압이 치료후 90mmHg이상인 환자의 75%는 치료전 이완기 혈압이 전체환자의 이완기 평균혈압 (105 mmHg)보다 높았다. 이완기 혈압이 10mmHg 이상 하강한 환자는 15례 (54%), 10 mmHg 미만 하강한 환자는 9례 (32%), 변화가 없거나 상승한 환자는 4례 (14%)이었다. 혈압강하의 유용성에 대한 판정기준으로 이완기 혈압이 10 mmHg 이상의 하강 혹은 이완기 혈압이 90 mmHg 미만인 기준을 채택하

Table 4. Decrease and percent reduction of blood pressure

	Nilvadipine	Diltiazem
△ SBP (mmHg)	20±14*	11±13
△ DBP (mmHg)	11±10#	9±6
△ SBP/SBP (%)	12±8*	8±9
△ DBP/DBP (%)	10±10#	9±6

△ SBP and △DBP is the change of blood pressure after medication

△ SBP/SBP and △ DBP/DBP is the percent reduction of blood pressure

*p = NS vs diltiazem, #p < 0.05 vs diltiazem

는 경우 본 연구에서 19례 (67%)에서 유용하다고 판정되었고 이것은 기존의 연구 (70 - 80%)와 비슷한 결과를 보였다.

Diltiazem의 치료군의 경우도 치료 후 수축기와 이완기 혈압 모두 의미있게 감소하였다. 치료 후 이완기 혈압이 90 mmHg 이하를 보인 환자는 10례 (32%)이고 10mmHg 이상의 하강효과를 보인환자는 15례 (48%)이었고, 10 mmHg 미만의 하강효과를 보인 환자는 14례 (45%), 변화가 없거나 상승을 보인 환자는 2례 (6%)를 보였다. 혈압 강하가 유용하다고 판단된 환자는 16례 (52%)이었다.

두 약제에 의한 강압효과를 비교한 결과 nilvadipine은 수축기 및 이완기 혈압을 각각 평균 20 mmHg (12%), 11 mmHg (10%) 하강시켰고 diltiazem은 11 mmHg (8%), 9 mmHg (9%)를 하강시켰다. 통계적으로는 nilvadipine이 diltiazem보다 이완기 혈압을 더 감소시키는 경향을 보였으나 절대 값 자체가 큰 차이가 없기 때문에 임상적으로는 큰 의미는 없을 것으로 판단된다. 약제의 유용성에 의한 비교에서 nilvadipine 67%, diltiazem 52%로 nilvadipine이 약간 더 좋은 것으로 보이나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다.

Nilvadipine 투여군의 약제에 의한 부작용이 의심되는 환자는 5례 (15%)였다. 대부분 경미한 부작용이라 약제를 계속 투여할 수 있다고 판단되었으나 환자의 요구에 의해 중지하였다. 부작용은 위장관 장애, 두통, 홍통 등이었고 칼슘 길항제의 흔한 부작용인 안면홍조는 뚜렷하지 않았다. 기존의 일부 연구에서도 부작용 발현율은 13 - 16%로 알려져 있고 가장 많은 부작용은 혈관 확장에 의한 두통, 동계, 안면홍조가 제일 많았다.

혈액검사상에 특별한 부작용은 발견되지 않았다. 칼슘 길항제는 HDL콜레스테롤의 증가, 혈청

총콜레스테롤이나 중성지방의 저하 등 지질 대사 개선 작용을 나타낸다는 보고가 있고, nilvadipine에서는 LDL 콜레스테롤을 감소시킨다는 보고가 있으나 본 연구에서는 치료전후로 의미 있는 변화를 관찰할 수 없었다. 그 밖에 신기능, 혈당, 전해질, 간기능 등 검사상 특별한 변화가 없었다.

결론적으로 경도 및 중등도의 본태성 고혈압 환자에서 nilvadipine의 사용은 diltiazem과 유사하거나 약간 더 좋은 강압 효과를 보였으며 유용성면에서도 기존의 연구와 유사한 결과를 얻을 수 있었다. 또한 diltiazem과 비교하기 위해 nilvadipine을 하루 3회 투여하였으나 nilvadipine은 본래 작용시간이 nifedipine보다 길기 때문에 하루 2회 복용이 가능하다. 본 연구에서도 실제로는 하루 2회 복용하는 방법을 취하였고 (중간에 복용하는 약은 위약) 그 효과는 3회 복용하는 diltiazem과 비슷하였다. nilvadipine을 2회 복용시키는 방법을 취하였으면 compliance를 더 높일 수 있었을 것으로 기대된다.

요 약

연구배경 :

Nilvadipine은 dihydropyridine계의 칼슘길항제로 동물 및 임상연구에서 혈관에 대한 특이성이 nifedipine에 비해 높으며 정맥 투여 시 관혈류 증가 및 혈압 강하 작용이 nifedipine 및 nicardipine에 비해 보다 소량으로 작용시간이 길다는 것이 확인되었다.

본 연구는 경도 또는 중등도의 본태성 고혈압으로 진단된 환자군에 대하여 nilvadipine의 혈압 강하 효과와 부작용 등을 평가하기 위해 기존에 그 효과 및 안정성에 대하여 널리 알려진 diltiazem을 이중 맹검법을 이용하여 비교 평가

하였다.

방 법 :

경도 내지 중등도의 고혈압 환자 66명을 무작위로 nilvadipine 치료군과 diltiazem 치료군으로 33명씩 분류하여 위약 투여 2주에 이어 8주간 치료제를 투여하였다. 혈압 강하 효과를 측정하기 위하여 위약 투여 전후 및 치료제 투여 4주째와 8주째 혈압 및 맥박을 측정하였다. Nilvadipine은 아침과 저녁에 4mg을 하루 2번 투여하였고 점심에 위약을 투여하였다. Diltiazem은 30mg을 하루 3번 투여하였다.

결 과 :

Nilvadipine을 투여 후 수축기 혈압 (위약 : 171 ± 18 mmHg, 4주 투여 후 : 152 ± 20 mmHg, 8주 투여 후 : 148 ± 15 mmHg)과 이완기 혈압 (위약 : 105 ± 11 mmHg, 4주 투여 후 : 94 ± 8 mmHg, 8주 투여 후 : 94 ± 8 mmHg)이 의미 있게 감소하였다. Nilvadipine과 diltiazem의 혈압강하 정도는 임상적으로 큰 차이가 없었다. 이완기 혈압은 nilvadipine이 조금 더 감소시키는 경향을 보였으나 차이가 매우 작기 때문에 임상적으로는 의미가 없는 것으로 보인다. 이완기 혈압을 10mmHg 이상 강하시키거나 치료 후 이완기 혈압이 90mmHg 이하가 되는 경우를 강하효과가 있다고 판정하는 경우 nilvadipine과 diltiazem의 강하효과는 각각 67%, 52%의 환자에서 보였다. 부작용 발현율은 nilvadipine을 사용하는 경우 15%의 환자에서 경미하게 발생하였다.

결 론:

Nilvadipine은 경증 혹은 중등도의 고혈압 환자에서 효과적인 혈압 강하 효과를 보였으며 사용 중에 심각한 부작용은 없었다.

References

- 1) Hurwitz L, Battle F, Weiss GB. Action of the calcium antagonists cocaine and ethanol on contraction and potassium efflux of smooth muscle. *J Gen Physiol* 1962;46:315-332.
- 2) Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of calcium antagonist. *Clin Pharmacokinet* 1992;22:416.
- 3) Katz AM. Cardiac ion channels. *N Engl J Med* 1993;328:1244.
- 4) Opie LH. Calcium channel antagonists. Part I. Fundamental properties: Mechanisms, classification, sites of action. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987;1:411.
- 5) Wood AJ. Calcium antagonists: Pharmacologic differences and similarities. *Circulation* 1989;80 (suppl. IV);184.
- 6) Ohtsuka M, Ono T, Horoi J, Esumi K, Kikuchi H, Kumada S. Comparison of the cardiovascular effect of FR 34235, a new dihydropyridine, with other calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:1074-1082.
- 7) Gross GJ, Wartier DC. Selective improvement in subendocardial perfusion distal to a flow-limiting coronary artery stenosis: effects of the new calcium channel blocking agent, FR 34235, nifedipine and diltiazem. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;228:531-536.
- 8) Furuta T, Shibata S, Kodama I, et al. Cardiovascular effects of FR 34235, a new dihydro-

- pyridine slow channel blocker, in isolated rabbit myocardium and aorta. *J Cardiovasc. Pharmacol* 1983;5;836-841
- 9) Mizuno K, Hashimoto S, Yabe R, et al. Antihypertensive effect of a new channel blocker, FK 235, in essential hypertension. *Res Com Chem Pathol Pharmacol* 1986;52;3-15.
- 10) Ikeda M, Mneko Y, Kuramochi M, et al. Clinical usefulness of nilvadipine in patients with essential hypertension : Results of multicenter double blind comparative study with nicardipine.(in Japanese) *J Clin Exp Med* 1987; 140;539-569.
- 11) Buhler FR. Age and cardiovascular response adaptation. Determination of an antihypertensive treatment concept primarily based on beta-blocker and calcium entry blocker. *Hypertension* 1983;5(suppl. III);94-100.
- 12) 1988 Joint National Committee: The Report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1988;148; 1023-1038.