

급성대동맥해리에 대한 혈압강하요법으로서의 Nicardipine · HCl 주사액(Perdipine[®])의 유효성 및 안전성을 검토하기 위한 다가관 공동, 공개 제4상 임상시험

김 경 환* · 문 인 성** · 박 장 상** · 고 용 복** · 안 혁*

= Abstract =

Nicardipine Hydrochloride Injectable Phase IV Clinical Trial—Study on the antihypertensive effect and safety of nicardipine for acute aortic dissection

Kyung Hwan Kim, M.D.*, In Sung Moon, M.D.**, Jang Sang Park, M.D.**,
Yong Bok Koh, M.D.**, Hyuk Ahn, M.D.*

Background: We performed a phase IV clinical trial to examine the usefulness of a continuous infusion of nicardipine hydrochloride to control hypertension in patients with acute aortic dissection. **Material and Method:** Systolic/diastolic blood pressure, and heart rate were monitored before and after the intravenous administration of nicardipine in 31 patients with aortic diseases. The period of nicardipine administration in each patient was from 3 to 14 days. Efficacy was evaluated by determining the average amount of blood pressure reduction on the 3rd day of drug administration. The dosage of another antihypertensive agent was slowly tapered down, and ultimately replaced by the test drug. **Result:** 28 patients were diagnosed as acute aortic dissection, 2 patients as rupture of the aortic arch aneurysm, and 1 patient as traumatic aortic rupture. Mean age was 53.9 ± 14.9 (29~89) years, and 21 patients (67.7%) were male. 14 patients (32.3%) had complications associated with underlying aortic disease: aortic insufficiency in 7, hemopericardium in 6, acute renal failure in 1, paraplegia in 1, lower extremity ischemia in 1, and hemothorax in 1. The time needed to reach the target blood pressure was within 15 minutes in 16, from 15 to 30 minutes in 10, from 30 to 45 minutes in 3 and from 45 to 60 minutes in 2, and their baseline average systolic, diastolic, and mean arterial blood pressures (mmHg) were 147 ± 23 , 82.3 ± 18.6 , and 104 ± 18 , respectively. Average systolic, diastolic, and mean arterial blood pressures (mmHg) on the third day of nicardipine infusion were 119 ± 12 , 69 ± 9 , and 86 ± 8 , and they all showed statistically significant decrease ($p < 0.05$). The average systolic, diastolic, and mean

*서울대학교 의과대학 흉부외과학교실, 서울대학교병원 임상의학연구소

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

**가톨릭대학교 의과대학 외과학교실 강남성모병원 외과

Department of Surgery, College of Medicine The Catholic University of Korea, Kang-Nam St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

† 이 연구는 한국야마노우찌제약의 임상시험연구비 지원에 의하여 수행되었음

논문접수일 : 2002년 1월 29일 심사통과일 : 2002년 4월 4일

책임저자 : 안 혁(110-744) 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 흉부외과. (Tel) 760-3349, (Fax) 764-3664

E-mail : ahnhyuk@snu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

arterial blood pressure(mmHg) after the discontinuation of the nicardipine infusion were 119 ± 15 , 71 ± 14 , and 86 ± 13 , respectively. No significant difference was observed between the average pressures measured on the third day and those measured after the discontinuation of the nicardipine infusion, and no definite side effects were observed during the study period. **Conclusion:** Nicardipine hydrochloride was both effective and safe at controlling blood pressure in patients with acute aortic dissection.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:267-73)

Key Words: 1. Nifedipine
2. Aneurysm
3. Acute aortic dissection
4. Hypertension

서 론

응급성 고혈압(hypertensive emergency)은 표적장기의 질환과 함께 수축기, 확장기 혈압이 모두 상승되어 있는 상태로 비경구용 강압제를 사용하여 동맥압을 지속적으로 모니터링하면서 정상 혈압까지는 아니지만 즉시 혈압을 내려주어야 한다. 이러한 응급성 고혈압의 예를 들자면 고혈압성 뇌증, 급성 좌심실부전, 자간, 급성 대동맥박리, 관상동맥 우회로조성술에 따른 고혈압, 순환성 catecholamine류와 관련된 고혈압 등이 있다. 이 중 대동맥박리(dissection)는 동맥중층의 괴사부에 위치한 내막에 균열이 생겨 거기에서 혈액이 중막으로 유입함으로써 해리가 일어나 해리강을 형성하는 것으로, 내막의 균열은 상행대동맥 시작부위 혹은 쇄골하동맥 시작부위, 하행대동맥 등에서 호발하는데 이러한 급성 대동맥박리의 자연 예후는 지극히 불량해 발병 후 48시간 이내에 36%까지 72%, 2개월 이내에 71%, 6개월 이내에 92%가 사망한다고 알려져 있다¹⁾. 급성 대동맥박리는 많은 경우 고혈압이 원인이 된다. 따라서 강력한 강압요법을 시행하는 것이 중요하며, 즉시 수축기 혈압을 120mmHg 이하가 되게 하고 절대 안정하는 것이 필요하다. 상행 대동맥박리는 외과적 요법이 필요하지만 하행 대동맥박리는 약물요법이 원칙으로 되어있다. 강압요법에 있어서는 박리의 진행을 억제하고 조기에 위강(偽腔)의 혈전화를 목표로 하여 장시간 동안 주사용 강압약을 지속적으로 투여하는 방법을 주로 실시하고 있다.

Nicardipine(상품명: perdipine)은 장시간 투여가 가능한 강압약으로 한국을 비롯하여 미국, 유럽, 아시아 각국에서 판매되고 있으며, 수술시 이상고혈압의 구급처치(perio-perative, post-operative hypertension) 및 응급성 고혈압(hypertensive emergency) 영역에 사용되고 있으며 일본에서는 고혈압성 응급질환이나 급성 심부전 등에 사용되어 유용했다는 보고가

있다²⁾. Nicardipine은 효과발현시간이 5~10분, 약효지속시간이 2시간으로 알려져 있으며, 심박출량을 감소시키지 않고 negative inotropic effect 없이 말초혈관저항을 낮추어 줌으로써 후부하를 감소시키는 항고혈압제로서 응급성 고혈압에 쓰이는 약의 일종인 nitrate류에 비하여 심박수에 미치는 영향이 적고 혈압을 안정적으로 지속적으로 유지시킨다는 장점이 있다. 또한 빛에 안정한 구조이고 수용성이므로 생리식염수와 포도당 용액에 쉽게 용해되어 nifedipine과는 달리 정맥 주사제로서 개발된 약제이다. 이에 본 저자들은 한국인에 있어서의 급성대동맥박리에 대한 nicardipine의 혈압강하요법에 대한 임상적 유용성을 검토하고자 국내 제4상 임상시험을 실시하였다.

대상 및 방법

본 연구는 급성대동맥박리 또는 그에 준하는 질환으로 진단 받아 입원한 환자를 대상으로 하여 시험약을 3~14일간 투여하여 관찰함으로써 혈압강하요법으로서의 시험약의 임상적 유효성 및 안전성을 검토하는 것을 목적으로 하였다. 시험약의 투여기간은 원칙적으로 3일 이상 14일 이하로 하였고, 경구투여가 가능한 시점에서 투여를 종료하였다.

(임상시험용 의약품)

일반명은 nicardipine hydrochloride(염산 니카르디핀)이며, 미황색의 투명한 액이 들어 있는 앰플제로 이루어져 있다. 이 약 1ml 중 nicardipine HCl 1mg, D-sorbitol 50mg이 들어 있으며 염산과 주사용수를 적량 배합하여 만들어져 있다. 시험약의 관리 및 보관은 시험기관에서 정해진 임상시험용의약품 관리약사가 행하였다. 관리약사는 의뢰자로부터의 임상시험용의약품의 수령사실 및 수량을 확인하였고 의약품이 입

상시험계획서에 명기된 사항대로 정확히 사용되고 있는지 확인하였으며, 사용현황을 기록하였다. 시험 종료후에 사용하지 않고 남은 시험약 및 빈 용기는 의뢰자가 회수하였다. 다음의 환자는 임상시험에서 제외하였다; 1) shock 상태의 환자. 2) 중증부정맥 환자. 3) 심방세동이 있는 환자. 4) nicardipine에 대한 약물과민증의 기왕력이 있는 환자. 5) 기타 담당의에 의해 본 시험에 참여하는 것이 부적당하다고 판단되는 환자.

(시험약의 투여방법)

투여방법은 이하의 ①, ②중의 하나로 하였고 어느 쪽의 경우도 강압의 목표혈압은, 수축기 혈압 120~140mmHg으로 하였다.

- ① 희석하여 사용하는 경우 : 시험약 3 ampule(30mg)을 250ml의 5% 포도당액 또는 생리식염액에 희석 용해하여, 시험약액으로 하였다. 이 시험약액을 20ml/h (약 2mg/h)의 속도로 정맥내투여를 시작하였고, 혈압을 충분히 관찰하면서 투여속도를 증감하여, 투여시작 후 30~60분까지 목표혈압에 도달하도록 하였다. 그리고 목표혈압에 도달한 후에는 투여속도를 조절하여 혈압을 유지하였다. 단, 투여속도의 상한은 300ml/h (약 30mg/h 또는 6 μ g/kg/min)까지로 하였다.
- ② 희석하지 않고 사용하는 경우 : 지속주사용 catheter를 중심정맥에 유치하여, 지속주입 pump를 사용, 2ml/h (2mg/h)의 투여속도로 투여 시작하였으며, 투여시작 후 30~60분까지 목표혈압에 도달하도록 하였다. 그리고 목표혈압에 도달 후는 투여속도를 조절하여 혈압을 유지하였다. 단, 투여속도의 상한은 30ml/h (약 30mg/h 또는 6 μ g/kg/min)까지로 하였고, 원액은 산성이 강하기 때문에 희석하지 않고 말초정맥으로 24시간이상 투여 시 정맥염이 생길 수 있다고 알려져 있어 말초정맥을 통한 사용은 금지하였다.

(병용요법 약제에 대한 대처)

- ① β -blocker를 제외한 경구용 혈압강하제(α -blocker, Ca-antagonist, ACE-Inhibitors, AII-antagonist 등) : 원칙적으로 병용금지 하였고, 시험개시이전부터 투여해오던 것은 임상시험을 마치고 경구 약물투여가 가능한 시험에서 투여하였다.
- ② β -blocker(propranolol 등) : 갑작스런 β -blocker의 투여 금지로 인한 반사 빈맥(reflex tachycardia)의 발생을 막기 위해 병용 가능한 것으로 하였다.
- ③ 주사용 혈압강하제(nitroglycerin, diltiazem, verapamil, nitroprusside, hydralazine) : 원칙적으로 병용금지하였다. 그러

나 본 임상시험의 대상질환인 급성대동맥박리는 발병 후 수분에서 1~2시간 이내에 상승된 혈압을 정상화시키는 것이 이후의 예후에 매우 결정적으로 중요한 영향을 미치는 응급성 질환이다. 또한, 본 임상시험의 목적은 이미 허가된 적응증인 응급성 고혈압 중에서도 급성대동맥박리 환자들만을 대상으로 하여 시험약의 혈압강하효과를 확인하는 탐색적(exploratory) 성격의 제4상 임상시험이므로 피험자의 안전 등 윤리적 측면을 고려하여 시험약의 단독투여 후 최대용량인 6 μ g/kg/min까지 투여 후에도 충분한 강압효과가 나타나지 않아 본 제 이외의 주사용 또는 경구용 강압약 등을 추가로 투여할 필요가 있다고 판단되는 경우에는 병용 투여를 허용하였고, 병용투여한 약제명, 투여량, 투여시기를 조사표에 반드시 기입하도록 하였다.

(약물유효성 판정)

유효성 판정은 주유효성 평가항목과 부차적 평가항목으로 나누어 시행하였으며 주유효성은 시험약 투여 3일째의 평균혈압강하도(관찰기 혈압과 비교한 투여 3일째의 혈압과의 차이에 대한 평균)를 측정함으로 판정하였고 부차적 평가를 위해 다음의 기준을 정하였다.

- ① 투여종료시의 평균혈압강하도(관찰기 혈압과 비교한 투여종료시의 혈압과의 차이에 대한 평균)
- ② 강압도 : 강압도 판정기준에 따라 「하강」 이라고 판정된 환자의 분율(%)
- ③ 혈압정상화율 : 시험약 투여 3일째 및 투여종료시의 혈압치가 정상화(140/90mmHg 미만)된 환자의 분율(%)
- ④ 목표혈압도달율 : 시험약 투여 3일째 및 투여종료시의 혈압치가 목표혈압(수축기압 100~120mmHg)에 도달한 환자의 분율(%)
- ⑤ 관찰기와 비교한 치료기 동안의 자각증상 및 타각증상의 변화

(관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법)

혈압(수축기, 확장기 및 평균) 및 심박수에 대해 관찰기는 투여직전에, 치료기는 투여시작 후 60분까지는 15분마다, 2시간까지는 30분마다, 8시간까지는 2시간마다, 24시간까지는 4시간마다, 그 이후는 8시간마다 각각 측정하여 조사표에 기입하였다. 치료기의 혈압 및 심박수 측정시에 시험약의 투여속도를 기록하여 조사표에 기입하였다. 자각증상 및 타각증상을 투여직전, 투여후 30분, 2시간, 12시간, 24시간, 그 이후는 24시간마다 각각 조사하여 그 정도를 하기의 3단계로 분류하여 조사표에 기입하였고, 관찰기 및 치료기에 심전도를 감시하여, 심전도이상 이 있을 경우는 그 소견을 기입하였다.

Table 1. Criteria of antihypertensive effect(mmHg)

	Decreased	Decreased tendency	Not changed	Increased
Systolic pressure	≤-20	-19 ~ -10	±9	≥10
Diastolic pressure	≤-10	-9 ~ -5	±4	≥5
Mean pressure	≤-13	-12 ~ -7	±6	≥7

관찰기 및 시험 종료후에 일반혈액검사(적혈구, 백혈구, 혈색소, Hct, 혈소판), 혈액생화학검사(GOT, GPT, ALP, LDH, total cholesterol, TG, protein, BUN, creatinine, Na, Cl, K), 요검사(단백, 당, urobilinogen)를 시행하였고, 각 검사치의 이상 유무를 판정하였다. 임상시험기간 중 측정된 혈압은 모두 카테타 삽관에 의한 지속적 혈압 측정에 의한 것임을 밝히며, 좌우측 상지의 혈압차가 있는 경우는 높은 곳을 기준으로 하였다.

(부작용조사)

부작용이란 임상시험기간 중에 시험약물과의 인과관계에 관계없이 새롭게 발현한 증상이나 합병증악화 등과 같은 임상상 바람직하지 않은 모든 소견을 일컫는 것이며, 부작용의 종류, 기간, 중증도, 처치, 경과 및 시험약물과의 인과관계 등을 조사하여 증례 기록표에 기록하였다.

(결과 분석 및 통계처리)

신약 65625-1380호 「혈압강하제의 임상시험 평가지침」에 따라 하기의 항목에 대하여 평가/판정하였다.

- ① 평균혈압강하도 : 피험자별로 관찰기의 혈압을 관찰기준 혈압으로 하여 시험약 투여후 3일째 및 시험약 투여 종료시의 혈압과 각각 비교하여 구한 그 차이의 평균에 대해 각각 paired t-test로 검정하였다. 이 때 동일한 검정을 2회 반복하여 수행하게 되므로 P<0.025인 경우에 한하여 유의차 있게 혈압이 하강된 것으로 판정하였다.
- ② 강압도 : 피험자별로 관찰기의 혈압을 관찰기준 혈압으로 하여 시험약 투여후 3일째 및 시험약 투여종료시의 혈압과 각각 비교하여 그 차이(혈압강하도)를 구하여 아래의 강압도 판정기준(신약 65625-1380호 혈압강하제의 임상시험 평가지침)에 따라 투여 1시간째 및 종료시의 피험자별 강압도를 4단계로 분류해서 판정하였다. 수축기압에 따른 분류와 확장기압에 따른 분류가 일치하지 않을 때는 평균혈압에 따른 분류를 사용하였으며, 또한, 표의 「하강」 기준에 일치하지 않을 때도 「하강경향」을 나타내며 혈압이 140/90mmHg미만으로 하강한 경우에는 「하강」이라고 판정하였다(Table 1).
- ③ 강압율(%) : 상기 ②항의 강압도 판정기준에 따라 「하강」이라고 판정된 환자의 분율(%)을 구하여 제시하

Table 2. Profiles of aortic diseases

Diagnosis			No. of patients
Acute aortic dissection	Stanford A	DeBaKey I	12
		DeBaKey II	1
	Stanford B	DeBaKey III	15
Ruptured aortic arch aneurysm			2
Traumatic aortic rupture			1

였다. 또한, 시험약 이외에 병용투여된 혈압강하제의 영향을 파악하기 위해 「하강」으로 판정된 환자중 병용투여된 환자의 분율(%)을 제시한다.

- ④ 혈압정상화율(%) : 시험약 투여후 3일째 및 치료 종료시의 혈압치가 정상화(140/90mmHg 미만)된 환자의 분율(%)을 각각 구하여 제시하였다. 강압율(%)과 마찬가지로 시험약 이외에 병용투여된 혈압강하제의 영향을 파악하기 위해 혈압치가 정상화된 환자 중 병용투여된 환자의 분율(%)도 제시하였다.
- ⑤ 목표혈압 도달율(%) : 시험약 투여후 3일째 및 치료 종료시의 혈압치가 목표혈압(수축기압이 100~120mmHg)에 도달한 환자의 분율(%)을 각각 구하여 제시하였다. 강압율(%)과 마찬가지로 시험약 이외에 병용투여된 혈압강하제의 영향을 파악하기 위해 목표혈압치에 도달된 환자 중 병용투여된 환자의 분율(%)도 제시하였다.

결 과

대동맥 질환으로 진단받은 31명의 환자를 대상으로 nicardipine의 지속적 정맥투여 전후의 수축기 및 이완기 혈압, 심박수 등을 시간변화에 따라 비교 관찰하였다. 질환 대상군은 대동맥 박리에만 국한하기로 계획하였으나 대동맥 박리에 비결만한 질환인 외상성 대동맥 파열, 대동맥궁류 파열 등도 포함하였다. 술전에 모든 환자에서 흉부전산화 단층 촬영을 시행하였으며, 급성 대동맥 박리가 28명으로 가장 많았고, 대동맥궁류 파열이 2명, 외상성 대동맥 파열이 1명 있었다. 대상 환자들의 평균연령은 53.9±14.9(범위 29~89)세였고, 20대가 1명, 30대가 6명, 40대가 5명, 50대가 6명, 60대가 10명, 70대가 2명, 80대가 1명으로 60대가 가장 많았다. 남자가 21명(67.7%), 여자가 10명(32.3%)으로 남자가 여자보다 더 많았다. 대동맥 박리는 Stanford 분류상 type A가 13명, type B가 15명이었고, 이를 다시 DeBaKey 분류에 따라 나누면 I형이 12례, II형이 1례, III형이 15례였다(Table 2).

진단 당시 대동맥질환에 기인한 합병증이 동반된 경우는 14례(32.30%)였으며, 대동맥관 폐쇄부전이 7례로 가장 많았고, 혈성심낭(hemopericardium)이 6례, 급성 신부전이 1례, 하

Table 3. Complications associated with aortic diseases

Complications	No. of patients
Aortic regurgitation	7
Hemopericardium	6
Acute renal failure	1
Paraplegia	1
Lower extremity ischemia	1
Hemothorax	1

Table 4. Time necessary for target systemic blood pressure(minutes)

Time	No. of patients
15	16
30	10
45	3
60	2

지마비가 1례, 하지허혈이 1례, 우측 늑막 혈흉이 1례 등을 차지하였다(Table 3). 과거력상 급성 대동맥 박리로 수술을 받았던 경우가 2례, 복부 대동맥류로 대동맥 치환술을 받은 경우 1례, 대동맥 판막 치환술을 받은 경우 1례, 동맥경화성 동맥폐쇄로 우회소술을 받은 경우가 1례 있었다. 과거력상 고혈압이 있었던 환자는 24명이었으며, 나머지 7명은 고혈압의 과거력은 없었으나 응급실 방문 당시 고혈압이 모두 있었다. 이중 전자간증에 의한 임신성 고혈압이 1명, 마관중후군이 1명 있었다. 상기 환자 중 대동맥질환에 대해 수술 시행한 경우는 14례를 차지하였으며, 17례에서는 수술을 시행하지 않고 약물치료를 시행하였다.

응급실에 도착할 당시에 혈압강화제를 사용하고 있었던 경우는 15명이었으며, sodium nitroprusside를 사용한 경우가 8명, Sodium nitroprusside와 β -blocker(esmolol, labetalol)를 함께 사용한 경우가 2명, 베타 차단제를 사용한 경우가 4명, nifedipine을 사용한 경우가 1명에서 있었다. 모든 환자에서 페르디핀을 정맥을 통하여 지속주입하였으며 페르디핀을 증량하면서 기왕에 사용하고 있던 혈압강화제는 서서히 용량을 줄이면서 투여를 중지하였다.

목표혈압에 도달하는데 소요된 시간은 평균 25.6 ± 13.5 (15~60)분이었고 이 시간동안 투여한 nicardipine의 총량은 2.1 ± 3.1 (0.3~15) mg/hr 이었다. 목표혈압 도달은 15분이내가 16례로 가장 많았고, 15분이상 30분이내가 10명, 30분이상 45분이내가 3명, 45분이상 60분 이내에 도달한 경우가 2명이었다(Table 4). 대동맥박리가 확대된 경우가 2례인 반면 23례에선 대동맥박리가 확대되지 않았으며 6례에선 그 판정이 불가능하였다. 대동맥박리가 파열로 진행된 경우는 없었다.

관찰기 혈압은 수축기혈압, 이완기혈압, 평균혈압이 각각

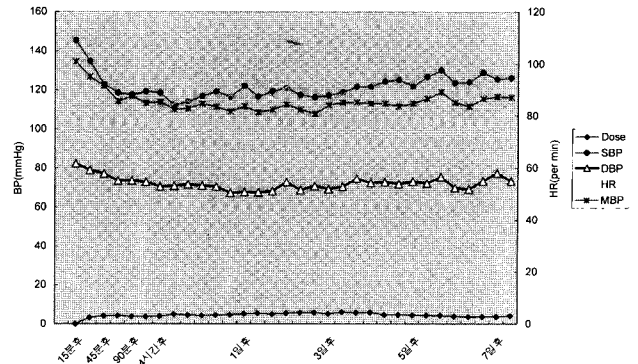


Fig. 1. Effect of nicardipine related to dose, blood pressure and heart rate.

(BP: blood pressure, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MBP: mean blood pressure, HR: heart rate)

147 ± 23 mmHg, 82.3 ± 18.6 mmHg, 104 ± 18 mmHg이었고, nicardipine 투여후 3일째 측정하였을 때 119 ± 12 mmHg, 69 ± 9 mmHg, 86 ± 8 mmHg로 의미있게 감소하였음을 확인하였다($p < 0.025$). nicardipine 투여 종료시에 측정된 수축기혈압, 이완기혈압, 평균혈압은 각각 119 ± 15 mmHg, 70 ± 14 mmHg, 86 ± 13 mmHg로 3일째 측정된 혈압과 비교하였을 때 의미있는 상승 혹은 하강현상은 관찰되지 않았고 비교적 혈압 하강 상태가 잘 유지되고 있음을 알 수 있었다. 이완기혈압과 평균혈압의 하강 정도를 관찰한 경우 대동맥 판막 폐쇄부전이 있어 이완기혈압이 하강한 경우는 제외하였다. 시험약 투여후 3일째 및 치료 종료시의 강압율은 각각 64% 및 70%였다. 시험약 투여후 3일째 및 치료 종료시의 혈압정상화율은 각각 93% 및 80%였으며, 목표혈압 도달율은 각각 70% 및 77%이었다. nicardipine 투여 직전부터 투여 7일째까지 시간에 따른 혈압과 심박수의 변화양상을 그래프로 도시하면 그림과 같다(Fig. 1). nicardipine 투여 후 시간 경과에 따라 수축기혈압은 투여후 30분까지 의미있게 감소하여 이후 감소된 수축기혈압이 지속적으로 유지되는 양상을 보인 반면, 심박수나 이완기혈압은 nicardipine 투여에 큰 영향을 받지 않는 양상을 보임을 확인할 수 있었다. 지속적 정맥 투여 중 부작용은 뚜렷하게 관찰할 수 없었으나 1례에서 혈중 GOT/GPT의 상승이 있었고 술후 호전되었다. 요량감소, 크레아티닌 상승, 심전도변화, 빈맥 등이 발생한 경우를 관찰할 수 있었으나 이는 기왕에 가지고 있던 합병증에서 비롯되었거나 대동맥 박리가 진행하여 발생한 것으로 생각되었다.

고 찰

급성 대동맥박리는 약물요법을 이용하여 즉시 동맥압을 낮추어주어야 하는 응급성 고혈압 중의 하나이다. 이러한 고

혈압성 위기(hypertensive crisis)에서 말초혈관 저항의 급격한 상승이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며³⁾ 이러한 말초혈관 저항의 상승은 또한 치료의 표적이 되기도 한다. 급성 대동맥박리에서는 다양한 종류의 항고혈압제를 사용할 수 있다. 급성 고혈압의 상황에서 사용되는 비경구용 강압제의 이상적인 조건으로는 개개인에 있어서 혈압의 조절이 용이하여야 하며, 과도한 혈압의 강하로 인한 저혈압의 위험성이 적어야 하고, 약제를 투여하기 위한 준비과정이 빠르고 간단해야 하며, 부작용이 적어야 한다는 점 등을 들 수 있다. 강력하고 작용시간이 짧은 혈관확장제인 sodium nitroprusside는 급성 대동맥박리를 가진 환자들에서 널리 사용되는 비경구용 강압제 중의 하나이다. 그러나 강압제로서의 효율성 및 빠른 작용시간에도 불구하고 이 약제는 몇 가지의 단점들을 가지고 있다. 확장기 혈압의 과도한 강하, 반사 빈맥(reflex tachycardia) 등으로 인한 심근 산소 균형의 장애 등을 들 수 있는데, 이러한 현상은 특히 관상동맥질환을 가진 환자들에서 문제가 될 수 있다⁴⁻⁸⁾. 이 약제는 빛에 민감하여 그 효능을 유지하기 위해서는 투여 시에 약제가 담겨있는 용기 및 주사선을 반드시 포일로 감싸서 차광해주어야 한다. 또한 고용량을 장기간 투여 시 그 대사산물로 인한 독성이 문제가 될 수 있다. 또한 대동맥 박리 환자의 특성 상 발병한 병원에서 강압제를 사용하는 상태로 다른 병원으로 이송되는 경우를 많이 볼 수 있는데 이러한 경우에도 급격한 혈압 상승이나 강하 등에 따른 혈압 감시가 현실적으로 어려워 문제점이 발생할 수 있다. 이러한 이유들로 인하여 대동맥박리에서 강압제로 가장 널리 사용되고 있는 nitroprusside의 대용약제에 대한 필요성이 부각되고 있다.

고혈압성 위기에서는 급격한 소동맥의 수축이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다⁹⁾. 칼슘은 혈압상승의 생리적 요구를 실제적인 혈관 평활근의 수축으로 전환시키는 데 있어서 핵심적인 역할을 한다^{10,11)}. 따라서 칼슘통로 차단제들이 고혈압성 위기에서 널리 사용된다. Dihydropyridine 계열의 칼슘통로 차단제인 nicardipine은 혈관에만 선택적으로 작용하며, 심근에 대한 작용은 미미하다고 알려져 있다¹²⁾. 이 약제는 빛에 대해 안정한 구조를 가지고 있고 수용성이어서 정맥내로 투여가 가능하다고 알려져 있으며¹²⁾, 강력한 동맥혈관 확장제일 뿐만 아니라 관상동맥으로의 혈액순환에도 긍정적인 영향을 미치며¹³⁾, 전신적인 독성도 없다고 알려져 있다¹⁴⁾. 정맥주사용 nicardipine은 중등도 혹은 심한 고혈압의 경우에 효과적인 강압제임이 증명되었으며¹⁵⁾, 심한 고혈압을 가진 환자에서 즉각적인 강압작용을 하는데 있어서 nitroprusside 만큼 효과적임이 밝혀져 있다¹⁶⁾. 또한, 이 약제는 관상동맥우회술 후에 발생하는 고혈압에도 nitroprusside 만큼 효과적인 것으로 보고되었다¹⁷⁾.

저자들은 급성대동맥 박리 혹은 그에 준하는 대동맥 질환을 가진 환자들에서 항고혈압제로서의 nicardipine의 유효성 및 안전성을 조사하기 위한 임상시험을 실시하였다. 대부분의 환자들에서 약제 투여 후 신속한 혈압의 강하를 나타내었으며, 강하된 혈압은 안정적으로 유지되었다. nitroprusside에 비하여 작용시간이 긴 점이 관찰되었으나 이는 최초 주입 시 일시주입(bolus infusion)을 시행하여 줄일 수 있다고 사료되며, 반사 빈맥이나 확장기 혈압의 과도한 하강은 관찰되지 않았다. nicardipine 투여와 직접적으로 관련된 부작용도 관찰되지 않았다. 빈맥이나 과도한 혈압 하강이 발생하지 않은 점들은 비교적 안전하게 대동맥박리에 적용할 수 있음을 알 수 있었으며 혈압의 급격한 강하 위험이 적다는 점은 환자에게 정맥 주입 시 혹은 전원을 목적으로 환자의 장거리 이송이 필요할 때 보다 안전한 약제라는 것을 시사하는 소견이라 하겠다.

결 론

nicardipine은 급성대동맥 박리를 가진 환자들에서 강압제로서 효과적이며 안전한 약제임을 알 수 있었다. 향후 nitroprusside 등과 같은 다른 강압제들과의 비교연구가 필요하다 고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Shennan T: Dissecting Aneurysms: Special Report. London, Medical Res. Council, 1934.
2. Kumada T, Kawai C, Sasayama S, et al. Clinical efficiency of nicardipine by intravenous infusion in patients with acute heart failure: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. Jpn Pharmacol Ther 1995;23:375-98.
3. Calhoun DA, Opari S. Current concepts: Treatment of hypertensive crisis. N Engl J Med 1990;323:1177-83.
4. Chiarello M, Gold HK, Leinbach RC, Davis MA, Maroko PR. Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic heart injury during acute myocardial infarction. Circulation 1976;54:766-73.
5. Kaplan JA, Finlayson DC, Woodward S. Vasodilator therapy after cardiac surgery: a review of the efficacy and toxicity of nitroglycerin and nitroprusside. Canad Anaesth Soc J 1980;27:254-9.
6. Stinson EB, Holloway EL, Derby GC, et al. Control of myocardial performance early after open-heart operations by vasodilator treatment. J Thorac Cardiovasc Surg 1977;73:523-9.
7. Mann T, Cohn PF, Holman BL, et al. Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. Circulation 1978;57:732-7.
8. Becker LC. Conditions of vasodilator-induced coronary steal in

- experimental myocardial ischemia*. *Circulation* 1978;57:1103-10.
9. Kanneganti M, Halpern NA. *Acute hypertension and calcium-channel blockers*. New Horiz 1996;4:19-25.
 10. Guyton AC, Hall JE. *Contraction and excitation of smooth muscle*. Textbook of Medical Physiology. Ninth Edition. Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 95-103.
 11. Godfraind T. *The role of calcium in contraction and relaxation of arterial smooth muscle*. *Calcium in Essential Hypertension*. Aoki A, Frohlich ED (Eds). San Diego, CA, Academic Press, 1989, pp 231-57.
 12. Sorkin EM, Clissold SP. *Nicardipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of angina pectoris, hypertension, and related cardiovascular disorders*. *Drugs* 1987;33:296-345.
 13. Lambert CR, Hill CA, Feldman RL. *Effects of nicardipine on exercise and pacing induced myocardial ischemia in angina pectoris*. *Am J Cardiol* 1985;55:652-6.
 14. Turlapaty P, Vary R, Kaplan JA. *Nicardipine a new intravenous calcium antagonist: a review of its pharmacology, pharmacokinetics and perioperative applications*. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3:344-55.
 15. Bellet M, Sassano P, Guyenne T, et al. *Converting-enzyme inhibition buffers the counter-regulatory response to acute administration of nicardipine*. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24:465-72.
 16. Neutel JM, Smith DHG, William D, et al. *A comparison of intravenous nicardipine and sodium nitroprusside in the immediate treatment of severe hypertension*. *Am J Hypertens* 1994;7:623-8.
 17. Wezel HB, Koolen JJ, Visser CA, et al. *Antihypertensive and anti-ischemic effects of nicardipine and nitroprusside in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. *Am J Cardiol* 1989;64:22-7.

=국문초록=

배경: 저자들은 한국인에 있어서의 급성대동맥박리에 대한 nicardipine의 혈압강화요법에 대한 임상적 유용성을 검토하고자 국내 제4상 임상시험을 실시하였다. **대상 및 방법:** 31명의 대동맥 질환 환자에서 시험약의 투여 전후의 수축기 및 이완기 혈압, 심박수 등을 시간변화에 따라 비교 관찰하였다. 시험약의 투여기간은 원칙적으로 3일 이상 14일 이하로 하였으며, 투여 3일째의 평균혈압강하도를 평가하였다. 시험약 사용전 다른 강압제를 사용하고 있었던 경우는 기존 사용약제의 용량을 줄이면서 시험약으로 대체하여 결국 기존 사용약제를 사용하지 않는 것을 원칙으로 하였다. **결과:** 연구의 대상이 된 환자는 급성 대동맥 박리가 28명, 대동맥궁류 파열이 2명, 외상성 대동맥 파열이 1명이었다. 연령은 $53.9 \pm 14.9(29 \sim 89)$ 세였고, 남자가 21명 (67.7%)이었다. 대동맥질환에 기인한 합병증은 대동맥판 폐쇄부전이 7례, 혈성심낭 6례, 급성 신부전 1례, 하지마비 1례, 하지허혈 1례 등이었다. 목표혈압 도달은 15분이내가 16례로 가장 많았고, 15분이상 30분이내가 10명, 30분이상 45분이내가 3명, 45분이상 60분 이내에 도달한 경우가 2명이었다. 관찰기 혈압은 수축기혈압, 이완기혈압, 평균혈압이 각각 $147 \pm 23\text{mmHg}$, $82.3 \pm 18.6\text{mmHg}$, $104 \pm 18\text{mmHg}$ 이었고, 3일째 측정하였을 때 $119 \pm 12\text{mmHg}$, $69 \pm 9\text{mmHg}$, $86 \pm 8\text{mmHg}$ 로 의미있게 감소하였음을 확인하였다. Nicardipine 투여 종료 시에 측정된 수축기혈압, 이완기혈압, 평균혈압은 각각 $119 \pm 15\text{mmHg}$, $70 \pm 14\text{mmHg}$, $86 \pm 13\text{mmHg}$ 로 3일째 측정된 혈압과 비교하였을 때 의미있는 상승 혹은 하강현상은 관찰되지 않았고 비교적 혈압 하강 상태가 잘 유지되고 있음을 알 수 있었다. 지속적 정맥 투여 중 부작용은 뚜렷하게 관찰할 수 없었다. **결론:** 대동맥 박리에 동반된 고혈압에서 nicardipine을 사용하여 만족할만한 혈압하강 효과를 얻었으며, 뚜렷한 부작용이 없이 안전하게 사용할 수 있다는 결론을 내렸다.

중심 단어: 니카디핀(nicardipine), 급성대동맥박리, 고혈압