

Amlodipine의 강압 효과에 관한 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실

권혁문 · 김현승 · 장양수 · 임상옥 · 신은택 · 김경철

제일병원 내과

김 한 수

= Abstract =

A Study of Antihypertensive Effect of Amlodipine

Hyuck Moon Kwon, M.D., Hyun-Seung Kim, M.D., Yang Soo Jang, M.D.,
Sang Uk Lim, M.D., Eun Taek Sin, M.D., Kyung Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

Han Soo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Cheil General Hospital

We evaluated the antihypertensive effect of amlodipine, a calcium channel blocker, in 35 cases of essential hypertension. After 12 weeks' administration (5~10mg q.d.), the following results were obtained :

1) The systolic and diastolic blood pressure were decreased significantly (170.3 ± 12.2 mmHg vs 143.7 ± 13.0 mmHg $p < 0.01$ and 104.7 ± 5.9 mmHg vs 87.8 ± 6.5 mmHg, $p < 0.01$, respectively) but the heart rate was independent of amlodipine administration.

2) The systolic blood pressure was lowered by 20mmHg or more in 26(76.5%) of 34 patients and the diastolic pressure was lowered by 10mmHg or more in 26(76.5%) of 34 patients at 12 weeks after amlodipine administration.

3) The adverse effects of amlodipine were dizziness in 5, edema in 5, indigestion in 3, constipation in 2, headache, flushing, insomnia in 1 patient respectively and only one of them discontinued amlodipine administration due to severe facial flushing and skin eruption.

KEY WORDS : Amlodipine · Antihypertensive drug.

서 론

1969년 Fleckenstein 등¹⁾이 최초로 칼슘 길항제에 관해 기술한 이래 칼슘 길항제는 말초혈관의 확장작용 및 심근수축에 대한 억제효과로 인해

강압작용, 협심증 증상의 개선 및 좌심실의 기능 개선에 이용되어 왔다²⁾. 국내에서 임상적으로 흔히 사용되는 약제로는 diltiazem, nifedipine, verapamil 등이 있으며, 이들의 구조는 물론 작용효과나 강도가 서로 다르다³⁾⁴⁾⁵⁾. 최근에 소개된 Amlodi-

pine은 1-4-dihydropyridine 유도체(Fig. 1)로 작용 시간이 길고, 관상동맥과 말초혈관의 강력한 혈관 확장작용이 있어, 하루 1회 요법으로 항고혈압 효과와 항협심증 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다⁶⁾⁷⁾.

저자들은 고혈압 치료에 있어서 이 Amlodipine의 강압효과와 안정성을 알아보기 위하여 본 태성 고혈압 환자 35예를 대상으로 Amlodipine을 단독 또는 병합투여 다음과 같은 결과를 얻어 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

관찰 대상은 연세대학교 영동세브란스 병원 내과에 내원한 환자중 나이가 21세 이상이고 확장기 혈압이 95mmHg이상인 본태성 고혈압 환자 35예를 대상으로 하였으며, 이중 남자가 15예, 여자가 20예 이었고, 연령 분포는 30세부터 71세까지로 평균 51세 이었다(Table 1). 이들을 고혈압의 정도에 따라 분류하면 확장기 혈압이 99mmHg이하인 경도 고혈압이 5예, 100mmHg에서 114mmHg사이인 중등도 고혈압이 26예, 115mmHg 이상인 중증 고혈압이 4예이었다. 대상환자 35예중 11예에서는 과거에 항고혈압제를 투여하지 않은 예이었고 24예에서는 여타의 항고혈압제를 투여하였으나 강압효과가 충분하지 못한 예이었다.

관찰 방법은 환자들로 하여금 이미 사용하고 있는 약물이 있을 경우, 이를 3주이상 중단시키고 본 Amlodipine 투여를 시작하였으며, 또 이미 복용중인 약물로 강압효과는 현저하지 않으나 그약의 복용을 중단시킬수 없는 상태의 환자에게는

Table 1. Age and sex distribution(No. of patients)

Age	Male	Female	Total
21-30	1	0	1
31-40	3	0	3
41-50	7	4	11
51-60	3	10	13
61-	1	6	7
Total	15	20	35

기존 약물에다 용량은 일정하게 유지하면서 Amlodipine을 첨가하는 방법으로 본 연구를 행하였다. Amlodipine의 투여 1주전과 직전의 혈압을 평균하여 본 약물 투여전 기저혈압으로 하고 투여후에는 4주간격으로 12주간 관찰하였다. Amlodipine의 용량은 1일 5mg씩 1회 투여하였으며 강압반응이 충분하지 못하였던 예에서는 4주이후 10mg으로 증량투여하였다. 심전도와 흉부 X선 검사는 약물 투여전에 시행하였고, 말초 혈액검사, 소변검사, 전해질검사, cholesterol, 중성지방 및 간기능검사등 기타 혈청화학검사는 투여전과 12주간의 약물투여후에 시행하여 비교관찰 하였다.

강압효과의 판정은 치료시작후 12주의 혈압이 투여전의 혈압에 비해 수축기 혈압이 30mmHg이상 강압된 경우를 현저한 효과(excellent), 20~29mmHg 강압된 경우를 유의한 효과(good), 10~19mmHg강압된 경우 경미한 효과(fair), 10mmHg 미만 강압된 경우를 효과가 없는것(poor)으로 판정하였으며, 확장기 혈압은 15mmHg이상, 10~14mmHg, 5~9mmHg, 5mmHg미만 강압된 경우를 각각 excellent, good, fair, poor로 판정하였다(Table 3).

결 과

1) 혈압은 대부분의 예에서 투여후 4주째부터 유의한 감소를 보이기 시작하여 8주째 더 감소하였고 8주와 12주 사이에는 큰 변화가 없었다. 수축기 혈압은 치료전 평균 170.3 ± 12.2 mmHg에서 12주 후에 143.7 ± 13.0 mmHg로 평균 27mmHg 강압되었고 ($p < 0.01$), 확장기 혈압은 치료전 104.7 ± 5.9 mmHg에서 12주후 87.8 ± 6.5 mmHg로 평균 17mmHg강압 되었다($p < 0.01$)(Table 2, Fig. 2, Fig. 3).

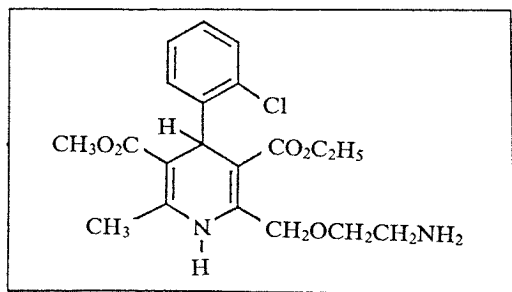


Fig. 1. Chemical structure of amlodipine.

Table 2. Changes in blood pressure and pulse rate

	Systolic BP(mmHg)	Diastolic BP(mmHg)	Pulse rate(/min)
Before medication	170.3±12.2	104.7±5.9	72.9±5.9
After 4weeks	55.6±13.0*	95.9±7.3*	71.9±7.1**
After 8weeks	148.0±13.5*	90.4±7.2*	72.4±6.3**
After 12weeks	143.7±13.0*	87.8±6.5*	72.3±6.8**

(* : $p < 0.01$, ** : NS, compared with the value before medicine)

Table 3. Criteria for the assessment and the blood pressure lowering effect of Amlodipine

	Excellent	Good	Fair	Poor
Systolic BP(mmHg)	30 or more	29-20	10-19	less than 10
No. of patients(%)	14 (41.2)	12 (35.3)	4 (11.8)	4 (11.8)
Diastolic BP(mmHg)	15 or more	10-14	5-9	less than 5
No. of patients(%)	18 (52.9)	8 (23.5)	4 (11.8)	4 (11.8)

2) 표 3의 강압효과 판정기준에 따른 강압효과는 수축기 혈압은 증도 탈락한 1예를 제외한 총 34예중 현저한 효과(excellent) 14예(41.2%), 유의한 효과(good) 12예(35.3%), 경미한 효과(fair) 4예(11.7%), 효과가 없는 경우(poor) 4예(11.7%)이었으며, 20mmHg이상 강압되어 유의한 강압효과를 보인예는 26예(76.5%)이었고 확장기 혈압에

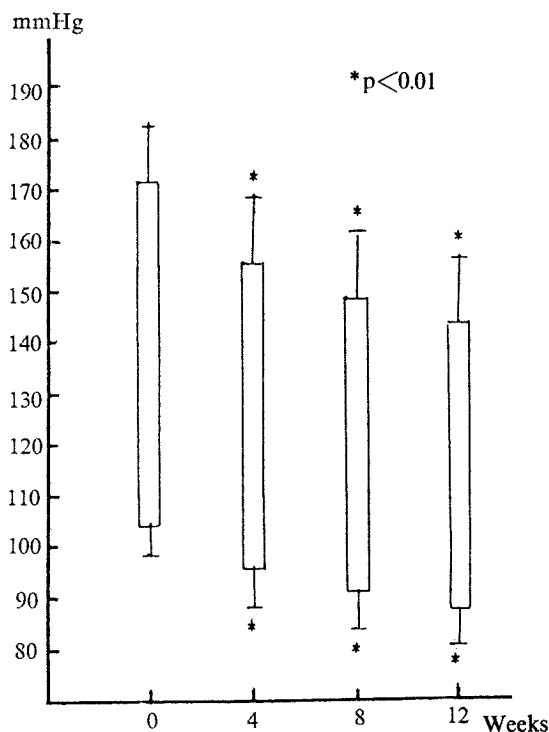


Fig. 2. The effect of amlodipine on the blood pressure during 12 weeks with the drug.

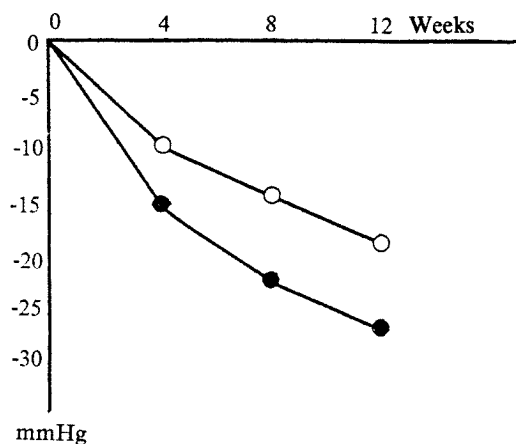


Fig. 3. The changes of the diastolic and systolic pressure after administration of amlodipine.

(○ : diastolic, ● : systolic)

있어서는 총 34예중 excellent 18예(53.0%), good 8예(23.5%), fair 4예(11.7%), poor 4예(11.7%)이었으며 10mmHg이상 강압되어 유의한 강압효과를 보인 예는 26예(76.5%)이었다(Table 3).

3) 약물 투여에 따른 임상적 부작용으로는 현기증과 부종이 각각 5예로 가장 많았으며 그외 소화불량 3예, 변비 2예가 관찰되었고 두통, 안면홍조 및 불면증이 각각 1예씩 있었다. 한편 이들은 모두 일과성이었으나 1예에서는 안면홍조와 피부발진이 심하여 1주째에 약물을 중단하였다(Table 4).

4) 맥박수는 투여전과 투여후에 유의한 차이가 없었으며(Table 2) 혈액학 및 생화학검사등도 투

Table 4. Side effects

Side effect	No. of cases
Dizziness	5
Edema	5
Indigestion	3
Constipation	2
Headache	1
Flushing	1
Insomnia	1

여전과 투여후에 특이한 변화를 관찰할수 없었다.

고 안

본태성 고혈압 환자의 혈압 상승을 야기하는 주된 혈액학적 이상은 말초혈관 저항의 증가이며 그 이유중 하나는 세포외 칼슘 이온이 혈관 평활근 세포내로 유입됨으로써 세포내 칼슘 농도가 증가하기 때문인 것으로 알려져 있다⁸⁾⁹⁾. 칼슘 길항제를 고혈압 치료에 도입하게 된것은 바로 이러한 가설에 근거를 두고 있으며 여러 보고들이 이 칼슘 길항제의 강압 효과를 입증하고 있다¹⁰⁾¹¹⁾.

Fleckenstein 등¹¹⁾이 최초로 일부 유기화합물이 칼슘의 이동을 차단함을 관찰하여 이들을 칼슘길항제라고 명명한 이래 평활근 및 심근수축에서 칼슘의 역할에 대한 연구가 진행되어 왔다. 칼슘 길항제의 세포학적 작용기전은 Vaghy 등¹²⁾에 의해 보고된 전위차에 의해 작동되는 경로(potential-operated channels)와 수용체(α_1 , α_2 adrenoreceptor)를 통한 경로(receptor-operated channels)¹³⁾¹⁴⁾가 논의 되고 있다. 한편 칼슘 길항제의 작용은 관상동맥과 말초혈관의 확장이 주된 작용이고 일부의 신세뇨관에서의 Na 배설작용도 보고되고 있다¹⁵⁾.

현재까지 임상에서 많이 이용되고 있는 칼슘 길항제로 verapamil, diltiazem 및 nifedipine 등이 있으며 이들은 구조는 물론 작용효과나 강도가 서로 다르다³⁾⁴⁾⁵⁾. 본래 1-4-Dihydropyridine 유도체들은 1882년 Hantzsch가 pyridine합성과정에서 합성되었으나 별다른 약리작용이 없는 것으로 여겨오다가 1970년대에 이르러 그 유도체중의 하나인 nifedipine이 칼슘유입을 억제하여 관상동맥 확장효과가 있다고 보고되자 그 유도체의 약리작용

에 대한 관심이 고조되었다.

Amlodipine도 역시 1-4-Dihydropyridine의 유도체중 하나인데 특징은 강도가 높고 작용시간이 길다는데 있다⁶⁾. Nifedipine과 그이외의 유사 유도체들의 반감기가 수 시간인데 비해 amlodipine의 반감기는 30시간 이상이라고 보고되고 있다⁷⁾. 이는 amlodipine이 구조적으로 nifedipine과는 달리 dihydropyridine ring의 2번째 위치에 side chain을 가지고 있고⁶⁾ 이로 인해 생리학적 pH에서 90% 이상이 이온화된 형태로 존재하고 체내 분포율이 높음으로 투여후 6~12시간에 혈중내 최고치에 도달하고 약 35~50시간의 긴 혈청반감기를 가지고 있어 1일 1회 복용으로 유효하다. 본 연구에서도 amlodipine 5~10mg 1일 1회 복용으로 유의한 강압효과를 나타냈다. Amlodipine은 또한 경구 투여로 64%에서 생화학적으로 유효하고 혈중내에서 67%가 단백질과 결합되어 있으며, 소변과 대변을 통해 배설되고 그 중 10%는 구조적으로 변하지 않은채 배설된다⁶⁾¹⁶⁾.

Amlodipine에 의한 혈액학적 변화는 관상동맥 및 말초혈관의 확장으로 인하여 amlodipine을 정맥주사할 경우 반사적으로 심박출량, 맥박수 및 심근 수축력의 증가를 일시적으로 초래할 수 있으나 이는 β 수용체 차단에 의해 감소될 수 있다. 그러나 amlodipine은 보다 혈관에 선택적으로 작용하므로 현저한 수축력이나 수축시간의 연장등은 관찰되지 않는다고 하였다¹⁷⁾¹⁸⁾. 본 고찰에서도 amlodipine을 투여하는 동안 맥박수의 증가는 관찰되지 않았다. 한편 amlodipine의 강압 작용은 혈관 확장이 주된 작용이지만 신장의 Na^+ 재흡수에 직접적인 영향을 주는 이뇨작용에 의하기도 함으로 hydralazine과 같은 혈관확장제의 문제점인 수분 및 염분의 저류를 수반하지 않는다¹⁹⁾.

칼슘 길항제의 항 동맥경화증 작용과 심근 및 혈관 비후의 억제작용에 대한 보고¹⁵⁾²¹⁾가 있으며 동맥혈관벽에서 칼슘 길항제가 지질대사에 관여한다는 보고²¹⁾도 있으나 이는 아직 불확실하며 연구과제로 남아 있다. 본 고찰에서는 amlodipine 투여전과 치료 12주후의 cholesterol과 중성 지방질의 특이할만한 변화를 관찰할 수 없었다.

Amlodipine같은 dihydropyridine계의 칼슘 길항제 약물의 가장 많은 부작용은 두통으로 약 10

%에서 관찰되며 그의 저혈압, 안면홍조, 빈맥등이 나타난다고 보고되고 있으며²⁾²⁰⁾, 본 고찰에서도 이와 유사한 부작용을 관찰할 수 있었고 1예에서는 안면홍조와 피부발진이 심하여 약물을 중단하였다.

요 약

최근에 소개된 Amlodipine은 1-4-dihydropyridine 유도체로 작용시간이 길고, 관상동맥과 말초혈관의 강력한 혈관확장 작용이 있는 칼슘길항제로 하루 1회요법으로 항고혈압과 항협심증효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 본태성 고혈압 환자 35예를 대상으로 amlodipine을 단독 또는 병용하여 12주간 투여후 강압작용 및 안정성 등을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 수축기 및 확장기 혈압은 amlodipine투여전 평균 $170.3 \pm 12.2/104.7 \pm 5.9$ mmHg에서 투여후 $143.7 \pm 13.0/87.8 \pm 6.5$ mmHg로 유의한 감소를 보였으나($p < 0.01$), 심박동수의 변화는 유의한 차이가 없었다.

2) 강압효과의 유효율은 수축기 혈압이 20 mmHg이상 강압된 경우가 34예중 26예로 76.5%의 유의한 효과를 보였고 또한 확장기 혈압이 10 mmHg이상 강압된 경우도 34예중 26예로 76.5%의 유의한 효과를 보였다.

3) 부작용으로는 현기증과 부종이 가장 많았으며 그외에 소화불량, 변비, 두통, 안면홍조, 불면증이 있었으나 모두 일과성이었으며 투약을 중단할 정도로 심한 부작용은 1예에서 관찰되었다.

이상의 결과로 보아 amlodipine은 강압작용이 우수하면서도 1일 1회 복용이 가능하고 안정성이 있어 항고혈압 치료제로써 단독 또는 병합요법제로 쓰일수 있다고 판단된다.

References

- 1) Fleckenstein A : *History of calcium antagonists. Circ Res* 52 : suppl I : 3-16, 1983
- 2) Antman EM, Stone PH, Muller JE, Braunwald E : *Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. part I : Basic and*

- clinical electrophysiologic effect. Ann Intern Med* 93 : 875-885, 1980
- 3) Henry Philip D : *Comparative pharmacology of calcium antagonists : nifedipine, verapamil and diltiazem. Am J Cardiol* 46 : 1047-1058, 1980
- 4) Kawai C, Konishi T, Matsuyama E, Okazaki H : *Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine on the sinoatrial and atrioventricular nodes. Experimental and clinical studies. Circulation* 63 : 1035-1042, 1981
- 5) Millard RW, Lathrop DA, Group G, Ashraf M, Grupp IL, Schwartz A : *Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents ; potential mechanism. Am J Cardiol* 49 : 499-506, 1982
- 6) Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG : *Pharmacologic profile of amlodipine Am J Cardiol* 64 : 101-201, 1989
- 7) Fleckenstein A, Fery M, Zorn J, Fleckenstein-Grün G : *Amlodipine, a new 1,4-dihydropyridine calcium antagonist with a particularly strong antihypertensive profile. Am J Cardiol* 64 : 211-341, 1989
- 8) Landmark K, Refsum H : *Calcium, calcium antagonistic drugs and the heart. Acta Pharmacol Toxicol* 43(suppl 1) : 15-32, 1978 *circulation and myocardial oxygen consumption ; significance in the relief of angina pectoris. Chest* 59 : 296, 1971
- 9) Buhler FR, Bolle P, Hulthén UL : *Calcium influx dependant vasoconstrictor mechanism in essential hypertension. In Oppie LH, editor : Calcium antagonist and cardiovascular disease. pp 313-322 New York, Raven Press, 1984*
- 10) Olivari MT, Bartorelli G, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi P, Guazzi M : *Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium-antagonist agent. Circulation* 59 : 1056-1062, 1979
- 11) Inonye IK, Massie BM, Benowitz N, Simpson P, Loge D : *Antihypertensive therapy with diltiazem and comparison with hydrochlorothiazide. Am J Cardiol* 53 : 1588, 1984
- 12) Vaghy PL, Williams JS, Schwartz A : *Receptor pharmacology of calcium entry blocking agents. Am J Cardiol* 59 : 5A-17A, 1987
- 13) Van Breemen C, Hwang O, Meisheri RD : *The mechanism of inhibitory action of diltiazem on smooth muscle contractility. J Pharmacol Exp Ther* 218 : 459-463, 1983
- 14) Sida K, Van Breemen C : *Mechanism of calcium*

- antagonist-induced vasodilation : intracellular actions. Circ Res 52 : 137-142, 1983*
- 15) Pieter A : *Vascular effects of calcium antagonists : Implications for hypertension and other risk factors for coronary heart disease. Am J Cardiol 64 : 117 I-121I, 1989*
 - 16) Gross GJ, Farber NE, Pieper GM : *Effects of amlodipine on myocardial ischemia-reperfusion injury in dogs. Am J Cardiol 64 : 941-1001, 1989*
 - 17) Dunlap ED, Plowden JS, Lathrop DA, Millard RW : *Hemodynamic and electrophysiologic effects of amlodipine, a new calcium channel blocker. Am J Cardiol 64 : 71I-77I, 1989*
 - 18) Hoff PT, Tamura Y, Lucchesi BR : *Cardioprotective effects of amlodipine in the ischemic-reperfused heart. Am J Cardiol 64 : 101I-116I, 1989*
 - 19) Loutzenhiser RD, Epstein M, Fischetti F, Horton C : *Effects of amlodipine on renal hemodynamics. Am J Cardiol 64 : 122I-128I, 1989*
 - 20) Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabatznik B, Liang C, Heupler F, Achutt S, Reichel N, Geltman E, Kerin N, Nett RK, Braunwald E : *Nifedipine therapy for coronary artery spasm : Experience in 127 patients. N Eng J Med 302 : 1269-1273, 1980*
 - 21) Franco B, Alberico L, Catapano, Alberto C, Remo F, Rodolfo P : *Effects of calcium antagonists on lipid and atherosclerosis. Am J Cardiol 64 : 129I-137 I, 1989*