

본태성고혈압환자에서 24시간 활동혈압을 이용한 암로디핀(Amlodipine)의 혈압강하효과 평가*

서울대학교 의과대학 내과학교실

한기훈 · 채인호 · 박대균 · 남기병 · 최기준 · 김효수 · 손대원
오병희 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Evaluation of Antihypertensive Effects of Amlodipine in Patients with
Essential Hypertension Using 24 Hour Ambulatory
Blood Pressure Measurement
- A Single Placebo-controlled Study -

Ki-Hoon Han, M.D., In-Ho Chae, M.D., Dae-Gyun Park, M.D.,
Ki-Byung Nam, M.D., Kee-Joon Choi, M.D., Hyo-Soo Kim, M.D.,
Dae-Won Sohn, M.D., Byung-Hee Oh, M.D., Myoung-Mook Lee, M.D.,
Young-Bae Park, M.D., Yun-Shik Choi, M.D.,
Jung-Don Seo, M.D., Young-Woo Lee, M.D.

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

Background : Amlodipine ; (2 - <(2-aminoepoxi)methyl > - 4 - (2-chlorophenyl) - 3 - ethoxycarbonyl - 5 - methoxycarbonyl - 6 - methyl - 1, 2, dihydropyridine) is a novel calcium channel antagonist of long half-life and steady state blood levels. However, its blood pressure lowering effect throughout the day has not been well documented especially in Korean patients with essential hypertension. Therefore, antihypertensive effect of amlodipine in Korean patients with mild to moderate hypertension was evaluated with using 24 hour ambulatory blood pressure measurement (ABPM) as well as office blood pressure measurement.

Methods : Total 25 subjects (M : F = 13 : 12, mean age ; 53.4 ± 7.3 yrs) with mild-to-moderate essential hypertension had completed the study. After 2 weeks of placebo, amlodipine was medicated for 12 weeks. Initially, amlodipine was given as 5mg once a day and the daily dose was increased to 10mg/day if diastolic blood pressure is over 90mmHg at the 8th week of medication. The blood pressure level was measured every 4weeks during medication in sitting position ('office blood pressure level') and 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was done at the placebo run-in phase and at the 8th week of medication.

Results : In the view of 'office blood pressure level', the blood pressure lowering effect of amlodipine was already impressive at 4 weeks after medication. The systolic (placebo ; $165.3 \pm$

*본 연구는 1994년 서울대학교 병원 위탁 임상연구비의 보조에 의한 것임.

16.9mmHg, after 4 wk of medication : 136.1 ± 16.0 mmHg, 8 wk : 136.0 ± 12.9 mmHg, 12 wk : 133.2 ± 10.7 mmHg) and diastolic blood pressure (placebo : 104.1 ± 11.0 mmHg, after 4 wk of medication : 87.4 ± 6.8 mmHg, 8 wk : 86.0 ± 6.5 mmHg, 12 wk : 84.7 ± 5.4 mmHg) fell significantly, and most patients had both satisfactory systolic (< 160 mmHg) and diastolic (< 90 mmHg) blood pressure levels. And such antihypertensive effects were maintained throughout study period. In contrast, the heart rate did not change significantly.

The blood pressure lowering effects assessed by 24 hour ABPM were slightly milder, but absolute systolic and diastolic blood pressures by ABPM after 8 weeks of medication were as low as those of office measurement. The blood pressure lowering effect was maintained throughout the day including morning periods without either rebound blood pressure elevation or reflex tachycardia.

The percent reduction of systolic and diastolic blood pressure with amlodipine were 17% in office blood pressure measurement and 10% in ABPM.

During medication, neither significant side effects nor discomforts that lead to discontinuation of the drug has not been observed. Mild edematous feeling in 3 subjects, flushing in one and palpitation in one were reported.

Conclusion : Amlodipine is an effective antihypertensive drug that can control the elevated blood pressure in most patients with mild-to-moderate essential hypertension by monotherapy of once a day regimen without serious side effects.

KEY WORDS : Amlodipine · Blood pressure · 24 hour ambulatory blood pressure measurement(ABPM) · Essential hypertension.

서 론

암로디핀(Amlodipine : (2- < (2-aminoepoxi)methyl> -4-(2-chlorophenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1, 2, dihydropyridine)은 기존의 nifedipine과 구조적 연관성이 있는 새로운 칼슘통로 차단제이다(Fig. 1). 즉 암로디핀은 기타 dihydropyridine계의 칼슘길항제와 동일한 계열이지만 체내에서 약 36~45시간의 긴 반감기를 가지고 있어 1일 1회의 복용으로(2.5mg~10mg)혈압조절이 가능하며, 완만한 혈압강하를 보이는 특징을 가지는 약물이다. 따라서 기존의 칼슘통로 차단제의 장점과 안전성을 함께 겸비하여, 고령 인구의 고혈압에서 칼슘통로차단제의 투여시 문제가 될 수 있는 체위성 저혈압이나 빈맥등의 부작용 없이 사용할 수 있다고 알려져 있다^{1,2)}.

그러나 최근 24시간 혈압측정에 의한 강압효과의 평가가, 고혈압 환자의 장기손상의 예측이나 강압제 자체의 효과 평가에 보다 효과적이라는 보고가 있으나 국내에서는 24시간 혈압측정을 이용한 암로디핀의 혈압강하

효과에 대하여선 잘 알려져있지 않다. 이에 본 연구는 기존의 혈압측정법과 함께 24시간 혈압감시기를 병용하여 경도 또는 중등도의 본태성 고혈압으로 진단된 환자군에 대한 암로디핀의 혈압강하효과를 객관적으로 검증하고 24시간동안의 혈압 강하효과 양상을 살펴봄과 함께 암로디핀에 의한 부작용의 발현 여부를 평가하기 위한 것이다.

대상 및 방법

1. 대상의 선정

본 연구는 외래에서 시행되는 수은 혈압계를 이용한 혈압 측정방법과 함께 24시간 혈압측정(24 hour ambulatory blood pressure monitoring)법을 통해 암로디핀의 강압효과를 객관적으로 검증하고 그 양상을 평가하고자 고안되었다.

대상은 일차적으로, 외래에서 측정된 좌위혈압이 이완기 95mmHg이상이고 110mmHg 미만인 경도내지 중등도 고혈압을 가진 외래환자들로 하였으며, 저염식이 및 운동요법등의 비약물적 요법을 최소 4주간 실시하고난 이

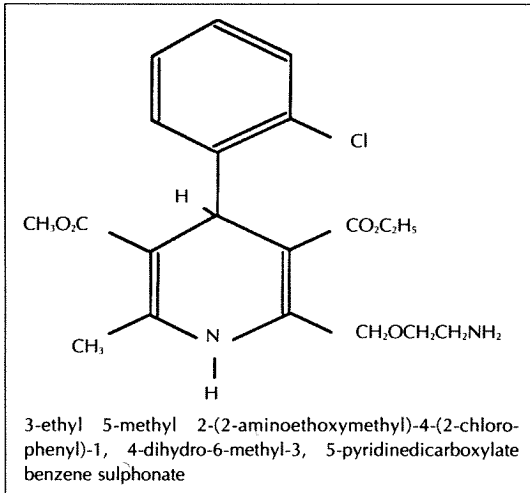


Fig. 1. Structural formula of amlodipine.

후 재측정한 이완기 혈압이 90mmHg이상으로 계속 높게 측정되는 경우를 본 연구의 대상으로 포함시켰다.

또한 대상환자들은 연구시점에서 최소한 4주 이내에 약물의 새로운 투여나 용법의 변경이 없었던 경우들을 선정하였으며, 이미 칼슘통로 차단제를 복용하는 고혈압 환자들은 대상에서 제외시켰다. 이외에 다음과 같은 경우는 연구대상에서 제외시켰다.

- 가. 18세 이하나 70세 이상의 환자,
- 나. 임신중이거나 임신을 계획중인 환자,
- 다. 이차성 고혈압 환자,
- 라. malignant or accelated hypertension,
- 마. 신 중후군 환자,
- 바. 3개월 이내에 뇌졸중의 병력이 있는 환자,
- 사. 3개월 이내에 급성심근경색증이나 불안정성 협심증이 있었던 환자,
- 아. 심부전증이 동반된 환자,
- 자. 신부전이나 중등도 이상의 신기능 장애가 있는 환자($Scr > 150 \mu\text{mol/l}$),
- 차. 간기능에 이상이 있는 환자(AST, ALT 효소치가 정상값의 2배 이상),
- 카. 치매 환자,
- 타. Alcohol이나 다른 약물 남용자,
- 파. 다른 질환으로 인하여 연구 전기간 중에 약제의 투여가 어렵다고 판단되는 자,
- 하. 연구에 동의하지 않는 자

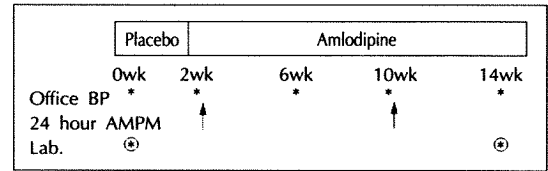


Fig. 2. Time schedule of amlodipine trial.

2. 연구방법

1) 연구일정(Fig. 2)

연구방법은 single blind placebo controlled study로 고안 되었으며, 연구일정은 위약 투여 2주에 이은 amlodipine 투여 12주로서 총 실제 연구 기간은 14주로 하였다. 모든 대상자들은 연구 시작시 위약을 1일 1정 1회로 2주간 실시하였으며, 이후 amlodipine 5mg 정제를 사용하여 1일 1정 1회(5mg/day)투여하였다. 약제의 투여시간을 제한하지는 않았으나, 오전 8시에서 오전 9시 30분사이에 복용하도록 권고하였으며, 오전 10시에 복용한 1명을 제외한 모든 대상자들이 상기 시간대에 약을 복용하였다. Amlodipine의 투여기간중에는 매 4주마다 외래를 통한 혈압측정을 시행하였고, 기타 부작용 여부에 대한 문진을 행하였다. 만약 amlodipine 투여 8주째 측정된 이완기 혈압이 90mmHg 을 초과하는 경우에는 amlodipine을 1일 2정 1회(10mg/day)로 증량하였다.

24시간 혈압측정은 위약투여시(제2주째) 및 amlodipine투여시(제10주째) 총 2회 실시하였으며, 혈액검사는 연구 시작시 및 종료시 시행하였다.

2) 외래 측정혈압(Office Blood Pressure)

혈압은 최소한 10분이상의 휴식후 표준 수은 혈압계를 이용하여 수축기 혈압 및 이완기 혈압을 측정하였으며, 최소한 2mmHg 이내의 오차범위로 측정하였다. 이러한 방법으로 좌우완 혈압값을 구하고 그 평균값을 내어 '외래 측정혈압(office blood pressure)'으로 정의하였다.

3) 24시간 측정혈압

24시간 혈압측정기(24hour ambulatory blood pressure monitoring)는 A & D company, Limited, Tochikubo, Japan 사의 TM-2421기종을 사용하였다. 24시간 혈압측정은 전 대상자들에 대하여 오전 8시부터 익일 오전 8시까지 24시간 동안 매 30분 간격으로 측정하였으

며 검사일의 약제 투여시간은 오전 8시에서 9시 사이로 하였다. 혈압의 측정방법은 oscillometric method를 이용하였으며 21~30cm의 상완둘레에 측정가능한 cuff를 이용하였다.

측정변수로는 24시간 평균 이완기, 수축기혈압 및 맥박수와 이의 표준오차등으로 분석하였고, 그리고 수축기 혈압이 140mmHg이상, 또는 이완기 혈압이 90mmHg이상으로 측정된 분율(%)을 각각 systolic pressure load 및 'diastolic pressure load'등으로 정의하여 분석하였으며, 24시간을 daytime(07시~22시 59분)와 night time(23시~06시59분)으로 나누어 같이 분석하였다. 이와 함께 정확한 amlodipine의 효과추이를 알아보기 위하여 placebo-substraction curve를 구하였다.

측정중 20%이상의 빈도에서 오류가 발생한 경우는 대상에서 제외시켰다.

4) 혈액검사

초기 진찰시 대상환자들에게 이학적 검사 및 문진을 시행하며 CBC, glucose, liver function test, BUN/Cr, uric acid, electrolyte battery 등을 의뢰하였다. 이후 전 추적관찰 기간에 걸쳐 매월 정기적으로 부작용 여부 및 복용 여부를 확인하기 위하여 문진 및 이학적 검사를 시행하고 아울러 투여 12주째에 CBC, glucose, liver function test, BUN/Cr, uric acid, electrolyte battery 등을 재차 시행하였다.

5) 연구결과의 분석

약제 투여 전후 및 추적 검사시의 혈압의 변화는 paired t-test를 통하여 검정하며 체혈 검사 결과도 ANOVA 및 paired t-test를 통해 검정하고 약제에 대한 부작용의 경우 그 빈도를 관찰하였다. 통계적 유의 수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

1. 대상자의 특성

일차 대상자는 29명으로(남자 14명, 여자 15명), 이중 24시간 혈압측정결과 백의고혈압으로 제외된 4명을 제외한 25명에서 아로디핀의 투약연구를 완료하였다. 이들 25명은 남자 13명, 여자 12명이며 평균연령은 53.4 ± 7.3 세(35~64세)였다. 이들의 고혈압력은 평균 3.8 ± 4.9 년(0~20년)으로 최초로 진단된 경우는 8명이었다. 이들의 체질량지수는 평균 $25.0 \pm 3.3 \text{kg/m}^2$ 으로 비만하지 않았으며, 연구 시작시점에서 4명은 1일 atenolol 50mg, 1명은 furosemide 1일 20mg, 1명은 diazepam 1일 4mg을 복용하고 있었고 다른 1명은 conjugated estrogen을 복용하고 있었으나 이들 모두 연구기간동안 약제 및 용량의 변경을 하지 않았다. 이들의 심전도 소견은 정상 13명, 비특이적 ST절 변화 3명 및 좌심실비대 9명 등이었다. 이들중 atenolol을 복용중인 3명은 위약의 투여시 이완기 혈압이 90mmHg 이하로 측정되었으나, 위약 투여중 실시한 24시간 혈압측정에서 백의 고혈압(white coat hypertension)의 증거가 없고 24시간 평균 이완기 혈압이 90mmHg 이상으로 고혈압의 범주에 포함되어 누락시키지 않았다.

2. 외래측정 혈압(Office blood pressure) (Table 1)

1) 수축기 혈압의 경우 기저치에 대하여 위약의 투여로 인한 변화는 없었으며, 위약 투여시와 비교할 때 ($165.3 \pm 16.9 \text{mmHg}$), amlodipine의 투여 4주째에 측정된 수축기 혈압은 평균 $136.1 \pm 16.0 \text{mmHg}$, 8주째는 $136.0 \pm 12.9 \text{mmHg}$, 12주째는 $133.2 \pm 10.7 \text{mmHg}$ 로서 투여 4주째부터 유의한 하강을 보였으며($p < 0.001$), 이러한

Table 1. Effect of amlodipine on office blood pressure

N=25, mean(SD)

	Basal	Placebo	Amlodipine 4wk	Amlodipine 8wk	Amlodipine 12wk
SBP(mmHg)	166.8(12.7)	165.3(16.9)	136.1(16.0)	136.0(12.9)	133.2(10.7)
DBP(mmHg)	103.9(5.7)	104.1(11.0)	87.4(6.8)	86.0(6.5)	84.7(5.4)
HR(min)	74.0(9.9)	75.8(11.6)	75.0(6.5)	75.8(5.2)	76.7(5.8)
No. of SBP < 160mmHg	9	10	24	23	24
No. of DBP < 90mmHg	0	3*	19	22	24

SBP : systolic blood pressure
DBP : diastolic blood pressure
HR : heart rate

* : Atenolol Medication

□ p < 0.001 vs. placebo

하강정도는 투여기간중 계속 유지되었다. Amlodipine의 투여로 인하여 수축기 혈압이 160mmHg이하로 하강한 대상자의 수는 투여 4주째에 이미 1명을 제외한 24명으로 관찰되었다.

2) 이완기 혈압의 경우 기저치에 대하여 위약의 투여로 인한 변화는 없었으며, 위약 투여시와 비교할 때(104.1 ± 11.0 mmHg), amlodipine의 투여 4주째에 측정된 이완기 혈압은 평균 87.4 ± 6.8 mmHg, 8주째는 86.0 ± 6.5 mmHg, 12주째는 84.7 ± 5.4 mmHg로서 투여 4주째부터 유의한 하강을 보였다($p < 0.001$). 이완기 혈압이 90mmHg이하로 이상적으로 하강한 대상자의 수는 투여 4주째 19명, 8주째 22명 및 12주째 24명으로 투여기간중 완만한 증가추세를 보였다.

3) 맥박수는 위약 및 amlodipine의 투약전후로 아무런 변화를 보이지 않았다($p > 0.05$).

3. 24시간 측정혈압(Table 2)

1) 평균 수축기 혈압의 경우, 24시간 측정치(146.8 ± 15.4 vs. 133.5 ± 13.3 mmHg) 및 이를 daytime(150.3 ± 17.2 vs. 135.8 ± 12.6 mmHg)과 night time(139.7 ± 14.1 vs. 129.0 ± 17.2 mmHg)의 기간으로 나누어 분석한 모든 결과에서 위약 투여시에 비하여 amlodipine의 투여로 매우 유의하게 감소하였다($p < 0.001$).

2) 평균 이완기 혈압의 경우, 24시간 측정치(91.0 ± 8.9 vs. 81.9 ± 7.9 mmHg) 및 이를 daytime(93.6 ± 10.6 vs. 83.7 ± 7.9 mmHg)과 night time(86.1 ± 8.1 vs. 78.2 ± 11.3 mmHg)의 기간으로 나누어 분석한 모든 결과에서 위약 투여시에 비하여 amlodipine의 투여로 매우 유의하게 감소하였다($p < 0.001$).

3) 산출된 평균동맥압의 경우 역시, 24시간 측정치 및 daytime과 night time의 모든기간에서 위약 투여시에 비하여 amlodipine의 투여로 매우 유의하게 감소하였다($p < 0.001$).

4) 맥박수는 위약 및 amlodipine의 투약전후로 아무런 변화를 보이지 않았다($p > 0.05$).

5) 수축기 혈압이 140mmHg이상으로 측정된 분율(%)을 'systolic pressure load'으로 정의하여 분석하면 24시간 측정치 및 daytime과 night time의 모든기간에서 위약 투여시에 비하여 amlodipine의 투여로 유의한 감소를 나타내었으며($p < 0.01$), amlodipine 투여후의 평균치가 40%이하로 감소됨을 나타내었다. 이완기 혈압이

90mmHg이상으로 측정되는 분율인 'diastolic pressure load'의 경우도 위와 마찬가지로, 위약 투여시에 비하여 유의한 감소를 보였으며($p < 0.01$), amlodipine 투여후의 평균치 역시 40% 이하로 감소하였다.

4. Placebo-subtraction curve(Fig. 3)

위약 투여시와 amlodipine 투여 8주째 시행한 24시간 혈압 측정치 값을 시간별로 비교하여 혈압의 강하정도를 분율(%)로 나타낸것을 placebo-subtraction curve라고

Table 2. Effect of amlodipine on ambulatory blood pressure N=25, mean(SD)

A. 24 hour mean value

	Placebo	Amlodipine 8wk
Mean SBP(mmHg)	146.8(15.4)	133.5(13.3)*
Mean DBP(mmHg)	91.0(8.9)	81.9(7.9)*
Mean MAP(mmHg)	109.2(10.3)	98.7(9.0)*
Mean HR(/min)	67.5(9.2)	70.3(9.4)
Systolic Pressure Load(%)	62.1(28.4)	34.0(26.5)**
Diastolic Pressure Load(%)	56.3(24.7)	30.7(24.2)**

SBP : systolic blood pressure * $p < 0.001$ vs. placebo

DBP : diastolic blood pressure ** $p < 0.01$ vs. placebo

MAP : mean arterial pressure

HR : heart rate

B. Daytime mean value 07 : 00 - 23 : 00

	Placebo	Amlodipine 8wk
Mean SBP(mmHg)	150.3(17.2)	135.8(12.6)*
Mean DBP(mmHg)	93.6(10.6)	83.7(7.9)*
Mean MAP(mmHg)	112.2(12.1)	100.7(8.7)*
Mean HR(/min)	70.3(9.9)	73.8(9.9)
Systolic pressure load(%)	68.2(29.0)	37.7(25.8)**
Diastolic pressure load(%)	63.6(27.1)	34.9(25.2)**

* : $p < 0.001$ vs. placebo

** : $p < 0.01$ vs. placebo

C. Night time mean value 23 : 00 - 07 : 00

	Placebo	Amlodipine 8wk
Mean SBP(mmHg)	139.7(14.1)	129.0(17.2)*
Mean DBP(mmHg)	86.1(8.1)	78.2(11.3)*
Mean MAP(mmHg)	103.6(9.1)	94.8(12.5)*
Mean HR(/min)	62.0(9.6)	63.8(9.9)
Systolic pressure load(%)	50.2(34.1)	26.9(35.8)**
Diastolic pressure load(%)	40.9(28.3)	22.4(28.7)**

* : $p < 0.001$ vs. placebo

** : $p < 0.01$ vs. placebo

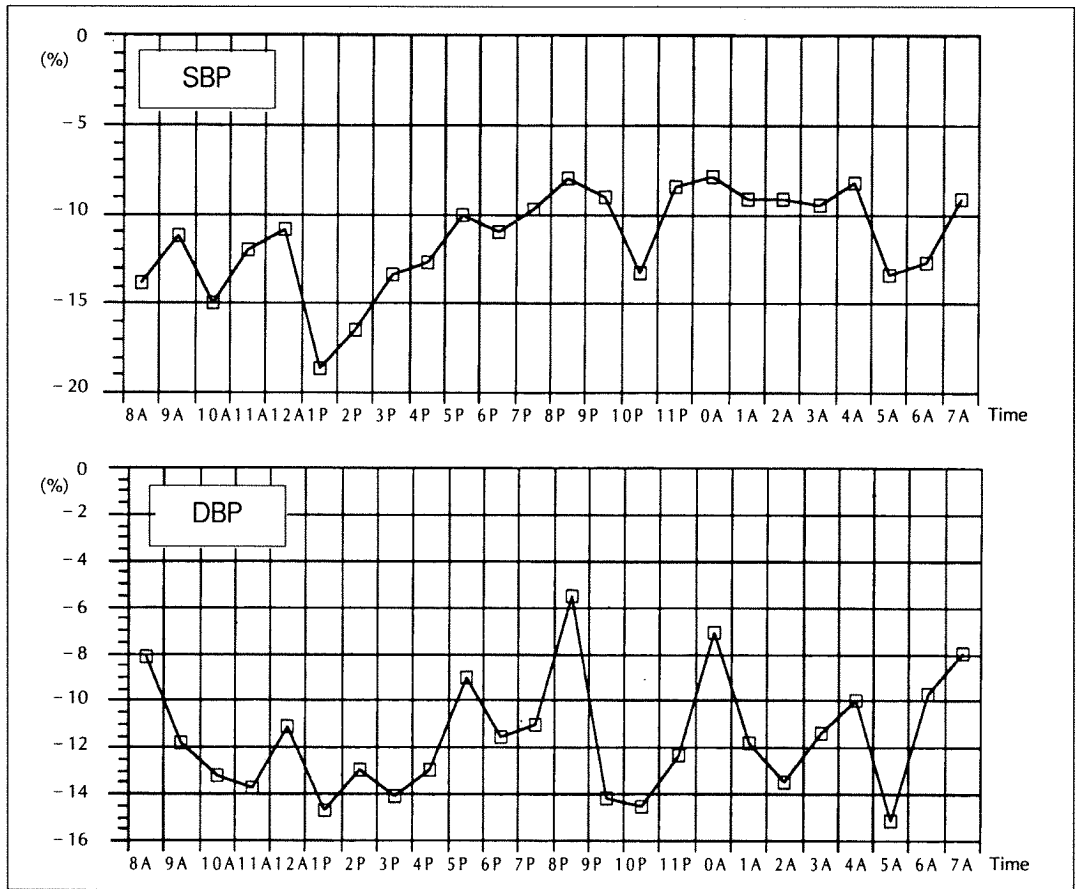


Fig. 3. Placebo-subtraction curve.

한다.

24시간 혈압측정시의 복용시간은 오전 8시에서 9시 사이였으며, placebo-subtraction curve상에서 가장 현저한 혈압강하효과는 오전 9시에서 대략 오후 2, 3시 사이에서 관찰되었다. 그러나 전반적으로 새벽을 포함한 24시간동안 혈압강하효과는 기저치에 비하여 약 10% 내외로 지속되고 있음을 나타내었다.

5. 약제의 부작용

Amlodipine의 투여도중 약제를 중단하여야 할 정도의 부작용은 관찰되지 않았다. 3례에서 얼굴이나 전신이 붓는 느낌을 호소하였으며 이중 1례에서는 얼굴이 화끈거리는 느낌이 동반되었다. 부종은 이학적 소견으로는 뚜렷하지 않으나 amlodipine을 투여한지 수일 내에 발생하였으며 투여중에 계속 유지되는 것으로 보아 amlodipine에 의한 것으로 판단된다. 이외에 1례에서는 가벼운 심계항

진이 관찰되었고 이외의 모든례에서는 약에 의한 주관적인 불편감은 관찰되지 않았다.

검사실소견상에도 amlodipine의 투여로 인한 변화는 관찰되지 않았다(all $p > 0.05$, data not shown).

고 찰

본 연구는 single blind, placebo controlled study로서 경도 또는 중등도 고혈압에 대한 암로디핀의 효과를 검증하고자 하는 것이다.

본 연구에서는 혈압측정의 방법으로 외래 측정혈압과 함께 24시간 측정혈압을 같이 사용하여 대상의 선정 및 amlodipine의 혈압강하효과 분석을 하였다.

만일 외래 측정혈압만을 연구방법으로 사용할 경우, 가장 큰 문제는 백의 고혈압(white coat hypertension)이 연구대상에 포함될 소지가 높아지며 관찰자에 의한 bias

가 개입될 위험성이 높다는 것이다. 실제로 외국의 경우 외래 측정혈압에 의하여 진단된 중등도의 고혈압증 약 20 퍼센트내외가 백의 고혈압으로 판명되고 있으며, 이러한 백의 고혈압은 위약효과가 상대적으로 커서 항고혈압제의 효과를 과장시킬 위험성이 존재하여 본 연구와 같이 소수의 고혈압환자를 대상으로한 연구에서는 백의 고혈압에 의한 오류를 배제하여야 한다^{3,4)}. 따라서 본 연구는 일단 상기 외래측정혈압을 기초로한 대상의 선정 및 연구에 24시간 혈압측정 방법을 도입하여 대상의 선정에 있어서 백의 고혈압을 제외시키고자 하였다.

또한 24시간 혈압측정은 외래측정혈압에 비하여 객관성 및 정확도를 기할수 있으므로 관찰자의 의지가 개입되지 않는다는 장점이 있어, 본 연구와 같은 항고혈압제의 효과 분석에 이상적인 연구방법이라고 할 수 있다⁴⁾. 그러나 한편으로는 현재 한국인 집단에 대한 24시간 혈압측정치의 정상분포가 연구되어있지 않아서 24시간 혈압 측정치를 토대로 한 고혈압의 진단기준이 모호한 상태이므로 24시간 측정혈압값만으로는 대상자의 선택에 혼란을 일으킬 수 있다. 또한 실제 혈압의 조절에 있어서 24시간 혈압측정을 반복하여 치료의 기준으로 삼기 곤란하므로, 외래 측정혈압을 배제하고 24시간 측정혈압만을 본 연구방법으로 이용하는것 역시 실제적이라고 할 수는 없다.

따라서 본 연구에서는 외래측정 이완기혈압이 90mmHg 이상으로 측정되는 경우라 하더라도, 24시간 혈압측정을 시행하여 daytime(07시~23시)의 평균 이완기혈압이 90mmHg이상인 경우만을 대상자에 포함시켜 백의 고혈압을 배제하였고, 암로디핀의 투여에 따른 혈압변동을 외래 측정혈압과 함께 24시간 혈압측정을 통하여 분석하였으므로 암로디핀의 혈압강하효과를 더욱 정확하고 현실성 있게 분석할 수 있었다고 생각된다.

본 연구 결과에서 나타나는 암로디핀의 혈압 강하효과는 투여후 4주시부터 이미 현저하게 관찰된다. 특히 수축기 고혈압의 경우는 암로디핀 투여 4주째에 대부분의 대상자에서 측정값이 160mmHg이하로 감소하는 소견이 관찰되며 이후에도 계속적으로 유지되는 효과를 보인다. 이완기혈압의 경우 역시 수축기혈압의 강하소견과 유사하나, 소수의 대상자에서 암로디핀의 투여 8주 이후에도 더 이상의 증량 없이 이완기 혈압이 90mmHg이하의 이상적인 범위 내로 조절되는 소견이 계속 관찰된다. 따라서 이완기혈압을 치료의 기준으로 중요시하는 추세를 감안할 때, 암로디핀의 투여 4주후 외래측정 이완기혈압이 90~

100mmHg로 다소 불충분한 조절을 나타내어도, 증량을 서두르지 않는 것이 바람직한것으로 보인다. 그러나 암로디핀 1일 5mg의 투여 4주후에 이완기 혈압이 100mmHg를 초과하였던 2례의 경우에는 투여 8주째에도 더이상의 하강이 관찰되지 않아, 이러한 경우에는 암로디핀의 조기증량이 바람직한 것으로 보인다.

24시간 혈압측정을 통한 암로디핀의 혈압 강하효과를 살펴볼 때, 암로디핀의 투여후 측정혈압치 및 혈압이 이상적으로 조절된 대상자의 수는 외래측정 혈압(office blood pressure)을 기준으로 한 결과와 매우 일치되는 소견을 관찰할 수 있다. 전반적으로 24시간 측정혈압치가 외래측정혈압보다 낮게 측정되는 것은 정상인 및 고혈압환자를 대상으로한 여러 연구에서 증명된 상태인데 본 연구의 대상이 고령이고, 고혈압환자들이며, 외래혈압을 의사가 직접 측정하였고, 24시간 혈압 측정방법으로 oscillometric방법을 사용하였기 때문에 더욱 현저하게 관찰되는 것으로 보인다^{4,5,6)}. 또한 대상자들과 같이 위약투여시(항고혈압제의 복용전)의 보다 높은 수축기 혈압치에서 외래측정혈압과 24시간 혈압측정치가 가장 많은 차이를 보이는것 역시 측정방법의 차이에 의한 일반적인 현상이다^{4,7)}.

본 연구결과 24시간 혈압측정에서 관찰되는 암로디핀의 긍정적인 효과로는, 혈압강하효과가 하루를 통하여 주간 및 야간등의 모든 기간에서 관찰되며 그정도는 활동기인 daytime에 더욱 강하고 수면기중의 과도한 혈압강하는 관찰되지 않으며 새벽 및 아침에도 혈압강하효과가 지속된다는 점이다. 또한 systolic 또는 diastolic pressure load치의 강하 역시 현저하게 관찰되어 일반적으로 신체내 주요장기 손상의 위험성이 높은 것으로 알려진 경계치인 40%이내로 평균치가 하강하는 것이 증명되는데, 이러한 결과들은 암로디핀의 투여로 인한 혈압강하가 이상적이며 암로디핀의 투여로 신체내 주요장기 손상의 방지가 기대됨을 시사한다^{8,9)}. 그러나 한편으로는 1일 5mg 투여시 약 35%의 대상자에서는 pressure load가 감소하였지만 여전히 40% 이상으로 측정되며, 비록 암로디핀의 투여전후로 시행한 혈중 크레아티닌치, 요검사 및 심전도 소견등에서 체내 장기손상의 진행이 관찰되지 않았지만 투여기간이 3개월의 단기에 불과한 결과이므로 이에 대한 객관적인 규명을 위하여서는 암로디핀을 보다 장기간 투여한 연구결과가 필요하리라 사료된다.

종합적으로, 본 연구 대상과 같은 정도 내지 중등도의

Table 3. Percent reduction of systolic and diastolic blood pressure with amlodipine. mean(SD)

	Office BP	ABPM	
		24 hour	Daytime
SBP	- 17.1(9.1)	- 8.9(7.5)	- 9.8(9.7)
DBP	- 16.7(9.7)	- 9.8(7.4)	- 10.8(8.4)

고혈압 환자에서 아모디핀의 투여에 의한 혈압 강하비는 기저치에 대하여 외래측정혈압의 경우 약 17%, 24시간 측정혈압의 경우 약 10%로 예상할 수 있다(Table 3). 즉 외래에서 비약물요법 시행 후의 수축기혈압이 180mmHg, 이완기 혈압이 105mmHg이내인 본태성 고혈압 환자에서 대부분 아모디핀 1일 5mg의 투여로 이상적인 혈압 강하를 기대할 수 있다고 판단된다. 또한 1일 아모디핀 5mg 복용으로 4주후 측정된 이완기혈압이 100mmHg이하로 강하하지 않으면 1일 10mg으로 증량하는 것이 바람직한 것으로 보인다.

이외의 혈액학적인 소견으로서 기타 칼슘 길항제의 복용중 나타나는 심계항진의 발생이 본 연구에서는 아모디핀 투여기간중 관찰되지 않으며, 고혈압에 의한 급성 심혈관 합병증이 다발하는 것으로 알려진 오전 6시에서 8시 사이의 수축기 및 이완기의 강하가 기저치에 비하여 약 8내지 10%로 유지되어, 아모디핀의 투여가 고혈압에 의한 급성 심혈관 합병증의 예방에 효과적인 수 있음을 시사한다¹⁰⁾.

본 연구의 제한점으로는 연구 대상이 비교적 고령에 편중되어 있다는 것이다. 그러나 대부분의 본태성 고혈압은 50세 이상의 고령에서 최초로 진단되며, 이러한 대상자들은 항고혈압제의 사용에 의한 혈액학적인 부작용이 상대적으로 빈발하기 때문에¹¹⁾ 약제의 선택에 있어 제약을 받는 경우가 많다는 것을 감안하면 본 연구결과는 오히려 본태성 고혈압 환자에 대한 안전한 약제의 선택에 있어서 가치있는 기준을 제시한다고 사료된다.

결론적으로 본 연구를 통하여 칼슘통로 차단제인 아모디핀은, 1일 5mg의 적은 용량으로 노령층의 경도내지 중등도 본태성 고혈압 환자에서 심각한 부작용이나 불편감 없이 효과적으로 투여될수 있는 약제임이 증명되었다.

요 약

연구배경 :

아모디핀은 기타 dihydropyridine계의 칼슘길항제와 동

일한 계열이지만 체내에서 약 36~45시간의 긴 반감기를 가지고 있어 1일 1회의 복용으로(2.5mg~10mg) 혈압조절이 가능하며,完만한 혈압강하를 보이는 특징을 가지는 약물이다. 따라서 기존의 칼슘통로 차단제의 장점과 안전성을 함께 겸비하여, 고령인구의 고혈압에서 칼슘통로차단제의 투여시 문제가 될 수 있는 체위성 저혈압이나 빈맥등의 부작용 없이 사용할수 있다고 알려져 있다.

본 연구는 기존의 혈압측정법과 함께 24시간 혈압감시기를 병용하여 경도 또는 중등도의 본태성 고혈압으로 진단된 환자군에 대한 아모디핀의 혈압강하효과를 객관적으로 검증하고 이와 함께 아모디핀에 의한 부작용의 발현 여부를 평가하기 위한 것이다.

방 법 :

경도내지 중등도의 고혈압 환자 25명을 대상으로 위약 투여 2주에 이은 12주간의 아모디핀 투약을 시행하였다. 아모디핀의 혈압 강하효과를 측정하기 위하여 연구기간동안 외래측정혈압은 매 4주마다, 24시간 혈압측정은 투약 8주째에 시행하여 위약 투여시와 비교분석하였다.

아모디핀에 의한 부작용발현 여부는 매 4주마다 주관적인 증상에 대한 문진을 시행하고 투약전후로 혈액검사를 시행하였다.

결 과 :

1) 외래측정혈압 결과상의 혈압강하효과는 수축기 및 이완기 공히 약 17%였으며, 아모디핀투여 12주에는 96%(24/25)에서 수축기 혈압이 160mmHg, 이완기 혈압이 90mmHg이하로 강하하였다.

2) 24시간 혈압측정으로 본 혈압 강하효과는 수축기 및 이완기 공히 약 9~11% 내외로 측정되었으며, 혈압강하효과는 하루를 통하여 주간 및 야간등의 모든 기간에서 관찰되며 그정도는 활동기인 daytime에 더욱 강하고 수면기중의 과도한 혈압강하는 관찰되지 않으며 새벽 및 아침에도 혈압강하효과가 지속되는 것으로 나타났다. 또한 systolic 또는 diastolic pressure load치의 강하 역시 현저하게 관찰되어 일반적으로 신체내 주요장기 손상의 위험성이 높은 것으로 알려진 경계치인 40%이내로 평균치가 하강하는 것이 증명되었다.

3) 부작용으로는 경도의 주관적인 부종이 3례, 홍조감이 1례 및 심계항진이 1례에서 관찰되었으며 이러한 증상으로 인한 아모디핀의 투여중단은 없었다.

결 론 :

본 연구를 통하여 칼슘통로 차단제인 아모디핀은, 1일

5mg의 적은 용량으로 노령층의 경도내지 중등도 본태성 고혈압 환자에서 심각한 부작용이나 불편감 없이 효과적으로 투여될수 있는 약제임이 증명되었다.

Reference

- 1) William J, Mroczek, James F, Burris and Kent S, Allenby : *Double blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. Journal of cardiovascular pharmacology* 12(Suppl. 7) : 1-6, 1988
- 2) Burges RA, Carter AJ, Gardner DG, Higgins AJ : *Amlodipine, A new dihydropyridine calcium channel blocker with slow onset and long duration of action. Br J Pharmacol* 85 : 281, 1985
- 3) Lawrence J Appel, William B Stason : *Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self measurement in the diagnosis and management of hypertension. Annals of Internal Medicine* 118 : 867-882, 1993
- 4) Prince KJ, James DK : *Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. Journal of hypertension* 9(suppl 1) : S7-12, 1991
- 5) Michael AW, Joel MN, David HG, William FG : *Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. Circulation.* : 90 : 2291-2298, 1994
- 6) Kevin AP, Richard HG, Sunil RM, Kenneth S, Phillip RL, James DN. Kristine E : *Population derived comparisons of ambulatory and office blood pressures. Arch Intern Med* 152 : 750-756, 1992
- 7) William FG, Jodi LL, Denna GC, Michael AW : *Long beach and Irvine Califo. Validation of portable noninvasive blood pressure monitoring devices : Comparisons with intra-arterial and sphygmomanometer measurements. Am Heart J* 116 : 1155, 1988
- 8) Stephen PG, Wizda West : *Clinical safety and efficacy of once a day amlodipine for chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol* 62 : 518-522, 1988
- 9) Ian Osterloh : *The safety of amlodipine Am Heart J* 118 : 1114, 1989
- 10) ME Heber, G Brigden, I Al-Kawaja, EB Raftery : *24 hour blood pressure control with the once daily calcium antagonist, amlodipine Br J Clin Pharmac* 27 : 359-365, 1989
- 11) 서순규 : 성인병, 노인병학, 고려의학, p73, 1992