

본태성 고혈압 환자에 대한 Amlodipine의 강압효과 및 안전성에 관한 연구

경희의대 내과¹⁾ · 한림의대 내과²⁾ · 인제의대 내과³⁾ · 인하의대 내과⁴⁾
배종화¹⁾ · 이 영²⁾ · 유원상³⁾ · 김삼수⁴⁾

= Abstract =

Efficacy and Safety of Amlodipine in the Treatment of Essential Hypertension

Jong Hoa Bae, M.D.,¹⁾ Yung Lee, M.D.,²⁾ Won Sang Yoo, M.D.,³⁾ Sam Soo Kim, M.D.⁴⁾

*Department of Internal Medicine, Kyung Hee University¹⁾, Hallym University²⁾,
Inje University³⁾ and Inha University⁴⁾*

The antihypertensive efficacy and safety for once daily dosing of amlodipine, a new calcium channel blocker, was studied in a series of 36 patients with essential hypertension. The starting doses of amlodipine were 5mg/day, which were doubled after 4 weeks, if normalization of diastolic blood pressure was not reached.

Amlodipine induced a clinically significant reduction in blood pressure(17.7mmHg in systolic blood pressure and 11.9mmHg in diastolic blood pressure) with similar heart rates after 12 weeks therapy. The efficacy of amlodipine therapy was noted an excellent in 18 patients(51.4%), good in 8 patients(22.9%), fair in 5 patients(14.3%), and failed in 4 patients(11.4%). There were few side reactions such as fatigue, headache, constipation and indigestion, but all studied patients completed for 12 weeks therapy except one patients who did not return. And also there was no abnormal results of laboratory tests before and after the amlodipine therapy.

This results indicated that amlodipine is an effective and safe new long-acting calcium channel blocker in the treatment of hypertension.

KEY WORDS : Amlodipine · Hypertension therapy.

서 론

고혈압은 대표적인 성인병의 하나이며 특히 합병증의 발생으로 막대한 인명의 손실을 초래한다는 것은 주지의 사실이다^{1,2)}. 따라서 고혈압의 치료에 많은 노력을 경주하여 왔으며 새로운 강압제도 많이 개발되고 있다. 고혈압의 치료에 있어서

가장 중요한 것은 강압효과이며 장기간 사용하는데 따른 여러가지 강압제로 인한 부작용이 최근 관심의 대상이 되고 있다.

이러한 관점에서 볼 때 Calcium 길항제는 강압효과가 확실하고 비교적 대사장애를 초래하지 않기 때문에 점차 강압제로서 많이 사용하게 되었다.

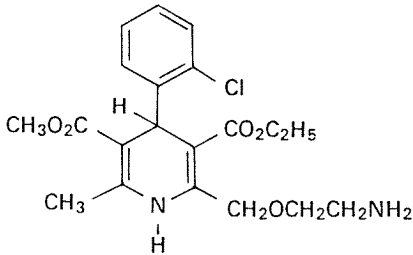


Fig. 1. Chemical structure of amlodipine.

최근 개발된 새로운 강압제들은 이러한 점을 중요하게 생각하여 부작용이 적고 복용하기 간편한 제제가 많이 생산되고 있다.

Amlodipine³⁾은 dihydropyridine계의 calcium 길항제로서 협심증과 고혈압의 치료제로 개발되었으며(Fig. 1) 반감기가 길어 1일 1회 복용으로 충분하고 안전성이 인정되어 있어 저자들은 고혈압 환자에 대한 Amlodipine이 강압효과 및 안전성을 알아보고자 연구한 바 있어 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

대상 고혈압환자는 30세 이상의 남자 19명, 여자 17명으로 총 36명이었으며 40대 및 50대 환자가 대부분이었고(Table 1) 평균 연령은 50.7세였다.

고혈압의 기왕력을 보면 10년 이상된 환자가 제일 많았고 확실하지 않은 환자도 있었다(Table 2). 대상 환자들과의 고혈압의 중등도 분포를 보면 경증 고혈압 22명, 중등도 고혈압 14명이었으며

Table 1. Age and sex distribution

Age interval	Male	Female	Total(%)
30-39	2	0	2(5.6)
40-49	4	6	10(27.8)
50-59	12	9	21(58.3)
60-69	1	1	2(5.6)
70-	0	1	1(2.7)
Total(%)	19(52.8)	17(47.2)	36

Mean age : 50.7±6.8 years

Range of age : 36-72 years

Table 2. Duration of hypertension

Duration category	No. of patients(%)
Less than 1 year	2(5.6)
1-4 years	6(16.7)
5-9 years	7(19.4)
More than 10 year	11(30.6)
Unknown	10(27.9)

Table 3. Baseline severity of hypertension based on sitting diastolic blood pressure

Severity	DBP(mmHg)	Male	Female	Total(%)
Mild	90-94	0	0	0
	95-104	9	13	22(61.1)
Moderate	105-114	10	4	14(38.9)
Severe	≥115	0	0	0
Total		19	17	36

남녀의 차이는 없었다(Table 3). 이들 대상 환자 36명중 1명은 투약이 중단되었으나 안전성 평가 대상에는 포함하였으며 나머지 35명은 정상적으로 추적 관찰이 가능하였다.

2. 연구방법

대상환자의 선정은 다음과 같은 기준에 의해 결정하였다.

대상환자

-21세이상 75세이하의 남녀 외래환자.

-신체검사 및 기왕력 확인후 이상이 없는 환자.

-본태성 고혈압으로 진단된 환자로서 앉은 자세와 선 자세의 확장기혈압이 95~114mmHg 범위인 환자.

-본 연구시험에 동의한 환자.

제외

-임부, 수유부 및 임신했을 가능성이 있는 여성.

-임상시험 기간중 수혈이 필요한 환자.

-다른 시험약제 및 기타 항고혈압제가 중복 투여된 환자.

-다른 강압제, 항응고제 및 에스트로겐(폐경기 여성은 제외)을 이용한 이중맹검 시험후 4주가 경과되지 않은 환자.

-주요 혈액학적, 신장, 간 내분비 혹은 심장질환을 가진 환자.

Table 4. Patients completing and withdrawing from the study

Completion status	No. of patients
Patients entered	36
Normal completion	35(97.2%)
Adequate controlled	31
DBP less than 90mmHg	18
DBP drop more than 10mmHg	8
DBP drop 5-9mmHg	5
Inadequate controlled	4
DBP drop less than 5mmHg	1
Not controlled	3
Withdrawal before completion	1(2.8%)
Patients defaulted	1

DBP : Diastolic Blood Pressure

- 확장기혈압이 114mmHg이상으로 간헐성 및 불안정 악성고혈압을 가진 환자.

- 알코올중독, 약물남용 또는 정신질환 환자 및 임상 참여동기가 불분명하거나 감정표현 또는 지능에 문제가 있는 환자.

혈압측정은 좌위에서 맥박과 함께 2주 간격으로 오전에 2회 측정하고 한번 측정시 2분 간격으로 2회 측정하여 평균치를 사용하였다.

약물투여는 Wash-out 기간 2주를 거친다음 Amlodipine 5mg 1회 복용으로 시작하여 투약 4주후 혈압조절이 안되었을 때는 10mg으로 증량하였으며 총 14주동안 관찰하였다.

3. 효과판정

강압효과의 판정은 확장기혈압이 90mmHg이하로 정상화한 경우 저효(Excellent)로 하고 10

mmHg이상, 강하한 경우 유효(Good), 5~9mmHg 강하한 경우 약간유효(Fair), 그외에는 실패(Poor)로 판정하였다.

4. 안전성

Amlodipine의 안전성을 알아보기 위해서 혈압 측정시 마다 문진을 통하여 새로운 임상증상 및 부작용의 발생여부를 확인 관찰하여 기록하였으며

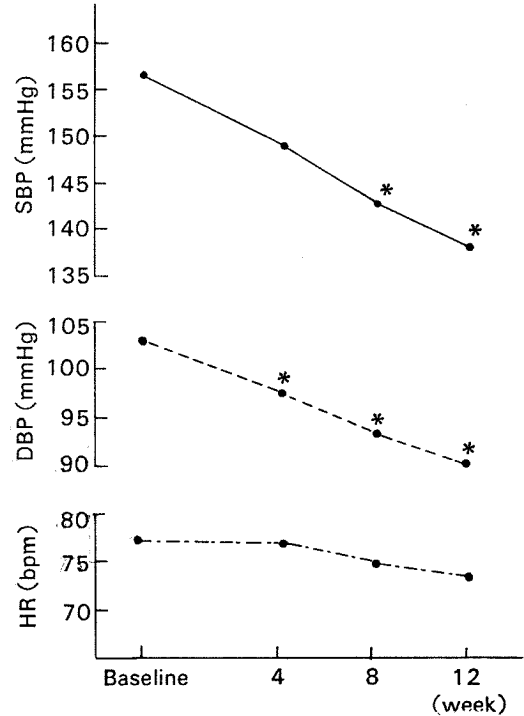


Fig. 2. Effect on systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure(DBP), and heart rate (HR).

*means $p < 0.01$ vs baseline, bpm : beats per minute

Table 5. Summary of blood pressure(mmHg) and heart rate(per minute) data

Visit	No. of patients	Mean dose (mg/day)	SBP	DBP	HR	Reduction from baseline	
						SBP	DBP
Baseline	36	—	156.9±18.8	103.0±5.3	77.1±8.5	—	—
4th weeks	36	5.3±1.2	149.6±5.2	97.8±7.0	77.1±6.4	7.3	5.2
8th "	35	7.2±2.5	143.7±12.0	94.3±5.3	75.4±6.8	13.2	8.7
12th "	35	8.9±2.1	139.2±9.2	91.1±6.5	74.3±7.7	17.7	11.9

SBP : Systolic Blood Pressure

DBP : Diastolic Blood Pressure

투약전 후 아래와 같은 임상병리검사를 실시하여 이상 유무를 확인하여싸.

－혈액 검사

Hemoglobin, Hematocrit, Platelet count, WBC, RBC, Neutrophils, Lymphocytes, Monocytes.

－생화학적 검사

Total Bilirubin, Total Protein, Albumin, SGOT, SGPT, AL-P, K⁺, Na⁺, Cl⁻, HCO₃⁻.

－노분석 검사

Creatinine, BUN, Glucose, Protein, pH, 비중.

결 과

1. 혈 압

대상환자 36명의 투약전 기초혈압은 수축기 156.9±18.8mmHg, 확장기 103.0±5.3mmHg였으며 투약 시작후 4주에는 각각 149.6±5.2, 97.8±7.0 mmHg, 8주후 각각 143.7±12.0, 94.3±5.3mmHg, 12주후 각각 139.2±9.2, 91.1±6.5mmHg였다(Table 5).

이때 사용한 평균 Amlodipine 용량은 4주 후에

5.3±1.2mg, 8주 후에 7.2±2.5mg, 12주 후에는 8.9±2.1mg/day였다. 투약 완료후 혈압과 기초 혈압의 차이를 보면 수축기혈압은 17.7mmHg, 확장기혈압은 11.9mmHg 강하하였다. 이들 수축기혈압은 8주와 12주, 확장기혈압은 4주, 8주, 12주 혈압치가 통계적으로 유의있는 강하를 보였다.

2. 맥 박

혈압 측정시마다 측정한 맥박은 투약전 분당 77.1±8.5회였으며 투약 완료후 74.3±7.7회였는데 의미있는 차이는 아니었다(Table 5, Fig. 2).

3. 강압효과

35명의 평가가능 환자 중에서 확장기혈압이 정상으로 되었거나(18명) 또는 10mmHg이상 강하한 환자(8명)는 26명(74.3%)였으며 5~9mmHg이하 강하한 환자가 5명(14.3%)으로 합계 88.6%의 유효율을 보였다. 실패는 4명(11.4%)으로 그중 3명은 혈압이 조절되지 않은 환자였다(Table 6).

고혈압의 중등도에 따른 분류와 강압효과를 알아보기 위하여 투약전 후의 중등도를 비교해 보면 (Table 7) 경증고혈압 21명중 11중(52.4%)이 정상, 9명은 경증, 1명은 중등도였으며 중등도 혈압 14명중 7명(50%)이 정상, 6명(42.9%)이 경증, 1명이 중등도이었다.

즉, 평가대상 환자 35명중에서 18명(51.4%)은 정상혈압으로, 15명(42.9%)은 경증, 2명(5.71%)은 중등도 고혈압으로 되었다.

4. 투약효과

Amlodipine 1일 5mg 1회 복용으로 시작하여 4주 후에도 확장기혈압이 정상화되지 않았을 때는 1일 10mg으로 증량하였으며 특별한 부작용이 없는 한 12주동안 계속하였다. 12주에 사용한 Amlodipine의 1일 용량은 5mg이 8명, 10mg이 27명이었으며 1

Table 6. Efficacy outcome of evaluable patients

Outcome	No. of patients
Patients evaluable for efficacy	35
Therapy successes	31(88.6%)
Control achieved(DBP≤90mmHg)	18
DBP drop more than 10mmHg	8
DBP drop 5-9mmHg	5
Therapy failed	4(11.4%)
Maximum dose of 10mg used	3
DBP not controlled	1

DBP : Diastolic Blood Pressure

Table 7. Changes in sitting diastolic blood pressure severity category baseline to final visit : Efficacy evaluable patients

Baseline Severity	Number of patients (%)	Final severity			
		Normal	Mild	Moderate	Severe
Mild	21(61.0)	11	9	1	0
Moderate	14(38.9)	7	6	1	0
Total (%)	35	18(51.4)	15(42.9)	2(5.7)	0

명은 내원불응으로 중도 탈락하였다. 치료실패로 나타난 4명중 3명은 1일 10mg으로도 혈압이 조절되지 않은 환자였다.

5. 부작용

대상환자 36명 가운데 Amlodipine 투여중에 발생한 부작용으로는 두통 2명(5.5%), 피로감 1명, 변비 1명, 소화불양 1명이었으며 투약 전후 실시한 임상검사(혈액검사, 소변검사)에서는 특이한 변화를 발견할 수 없었다. 또한 투약중 부작용으로 인해 Amlodipine 투여를 중단한 예는 없었다.

고 찰

고혈압의 치료에 있어서 Calcium 길항제는 그 강압효과를 인정받고 있으며^{3,4)} 최근 사용빈도가 급격히 증가하고 있다. 그 이유로 강압효과가 확실하면서 종래 사용해 오던 이뇨제나 Beta 수용체 차단제보다 부작용이 적기 때문이라고 생각된다. 또한 최근 미국 보건원 National Joint Committee의 권고도 Calcium 길항제가 제1차 사용약으로 되어 있어 더욱 많이 사용하게 될 것으로 생각된다⁵⁾. 실제 고혈압 환자의 치료에 있어서 단독 또는 병합요법에 환자에게 편리한 방법은 1일 1회 복용이 적절하므로 현재 대부분의 강압제가 작용시간이 긴 제제로 바뀌고 있다.

Amlodipine은 새로운 Calcium 길항제로서 작용시간이 길어 1일 1회 복용으로 강압작용이 충분하고 Nifedipine에 비해 서서히 작용하며 관상동맥과 말초혈관에 동시에 작용한다^{3,6-10)}. 그러나 심박출량, 맥박수 및 심근수축력에는 크게 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다. 또한 Amlodipine은 이뇨작용이 어느정도 있어 강압효과를 더욱 증가시킬 수 있으며 부작용의 감소도 기대할 수 있다¹¹⁾. 또한 Amlodipine은 신기능에 영향을 미치지 않아 신부전 환자에서도 용량을 조절할 필요없이 사용할 수 있다^{11,12)}. Amlodipine의 강압효과는 1일 1회 복용으로 24시간동안 효과가 지속되며^{3,7,8)} 저자들이 관찰한 바에 의하면 투약후 12주후에는 수축기혈압 17.7mmHg, 확장기혈압 11.9mmHg강하하였고 기초혈압에 비해 유의한 혈압

강하를 보였는데 이 결과는 다른 보고와도 일치하는 소견이다⁴⁾.

보고에 의하면 대표적인 이뇨제인 hydrochlorothiazide^{13,14)}, 베타수용체 차단제 Atenolol¹⁵⁾, 그외 Verapamil¹⁶⁾과 Captopril¹⁷⁾ 사이에 비교검토한 결과 강압효과는 큰 차이가 없으며 오히려 부작용이 적다고 한다. 이러한 결과를 보면 Amlodipine의 지속적인 강압작용이 매우 효과적이며 다른 종류의 Calcium 길항제보다 편리하다고 생각된다. 강압효과를 분석해 보면 35명중 확장기혈압이 정상화된 환자가 18명, 10mmHg이상 강하된 환자 8명으로 74.3%에서 좋은 효과를 보였는데 이는 외국에서 실시된 결과와 일치된다⁴⁾.

Amlodipine 투약기간 중에 발생한 부작용을 보면 임상적 증상이 약간 나타났으나 그로 인하여 투약을 중단해야 될 만한 예는 없었고 검사소견도 특이한 이상을 발견할 수 없어 안전하다고 생각된다.

결 론

새로운 Calcium 길항제인 Amlodipine을 36명의 본태성 고혈압환자에 1일 1회 5mg내지 10mg을 투여하여 강압효과 및 안전성에 대한 검토를 하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Amlodipine 투여 12주후 수축기혈압은 17.7mmHg, 확장기 혈압 11.9mmHg 강하하였으며 이들은 기초혈압과 비교하였을 때 유의있는 강하이었다($P<0.005$).

2) 강압효과 판정은 중도탈락자 1례를 제외한 최종평가 환자 35명중 26명(74.3%)에서 유효이상을 보였고 5명(14.3%)에서 약간 유효 결과를 보여 총 88.6%의 유효율을 보였다.

3) 임상적으로나 검사상에서 특이한 부작용은 없었다.

이상의 결과로 보아 Amlodipine 1일 1회 5mg 내지 10mg 투여로 안정된 혈압강하 효과를 기대할 수 있으며 부작용이 적은 안전한 강압제로 인정되므로 항고혈압제로서 매우 유용할 것으로 사료된다.

References

- 1) Lew EA : *High blood pressure, other risk factors and longevity : the Insurance viewpoint. JAMA* 55 : 281, 1973
- 2) An epidemiological approach to describing risk associated with blood pressure levels : *Final report of the Working Group on Risk and High Blood Pressure. NHLBI, NIH. Hypertension* 7 : 641-651, 1985
- 3) Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG : *Pharmacologic profile of amlodipine. Am J Cardiol* 64 : 101-201, 1989
- 4) Julius S : *Amlodipine in hypertension : An overview of the clinical dossier. J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S27-S33, 1988
- 5) The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 148 : 1023-1038, 1988
- 6) Frick MH, McGibney D, Tyler HM : *A dose-response study of amlodipine in mild to moderate hypertension. J Intern Med* 225 : 101-105, 1989
- 7) Mroczek WJ, Burris JF, Allenby KS : *A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S79-S84, 1988
- 8) Herber ME, Brigden G, Khawaja AL, Raftery EB : *24-hour blood pressure control with the once daily calcium antagonist : amlodipine. Br J Clin Pharmacol* 27 : 359-365, 1989
- 9) Fleckenstein A, Freg M, Zorn J, Fleckenstein-Gruen G : *Amlodipine, a new 1, 4-dihydropyridine calcium antagonist with a particular strong anti-hypertensive profile. Am J Cardiol* 64 : 211-341, 1989
- 10) Van Zwieten PA : *Vascular effects of calcium antagonists : Implications for hypertension and other risk factors for coronary heart disease. Am J Cardiol* 64 : 1171-1211, 1989
- 11) Laher MS, Kelly JG, Doyle GD, Carmody M, Donohoe LF, Greb H, Volz M : *Pharmacokinetics of amlodipine in renal impairment. J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S60-S63, 1988
- 12) Loutzenhiser RD, Epstein M, Fischetti F, Horton C : *Effects of amlodipine on renal hemodynamics. Am J Cardiol* 64 : 1221-1281, 1989
- 13) Burris JF, Ames RP, Applegate WB, Ram CVS, Davidov ME, Mroczek WJ : *Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S98-S102, 1988
- 14) Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Kohen D : *Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. Am J Hypertension* 2 : 154-157, 1989
- 15) Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, Johnson BF, Reeves RL, Wombolt DG : *A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate systemic hypertension. J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S103-S106, 1988
- 16) Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM : *Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S89-S93, 1988
- 17) Maclean D, Mitchell ET, Wilcox RG, Walker P, Tyler HM : *Amlodipine and captopril in moderate-severe essential hypertension. J Hum Hypertension* 1 : 127-132, 1989