순환기 : 제 22 권 제 1 호 1992

본태성 고혈압에서 Amlodipine(Norvasc®)의 강압효과에 대한 임상적 관찰

충남대학교 의과대학 내과학교실

김백수 · 박기남 · 곽병수 · 최용석 · 전은석 · 박종훈

= Abstract =

A Clinical Study of Antihypertensive Effects of Amlodipine(Norvasc®) in Essential Hypertension

Baeg Su Kim, M.D., Ki Nam Park, M.D., Byeng Su Kwak, M.D.,
Yong Seok Choi,M.D., Eun Seok Jeon, M.D., Chong Hun Park, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University

Background : To evaluate the safety and the efficacy of amlodipine, a dihydropyridine calcium antagonist, monotherapy in the treatment of moderate essential hypertension.

Method : Amlodipine 5mg once a day was administered as a starting dose in 30 patients with essential hypertension in the morning and a one step upward titration was performed (amlodipine 10 mg once a day) was done at the end of 4weeks treatment. Final evaluation was done at 12weeks with laboratory test and echocardiogram.

Result : Within 4weeks treatment with dose of 5mg amlodipine once a day, the systolic blood pressure (SBP) was decreased(184.5± 23.3/150.5± 16.0mmHg, $p<0.000$), and the diastolic blood pressure(DBP) was also decreased significantly (109.9± 04.6/92.3± 11.5mmHg, $p<0.001$).

After 12 weeks of treatment with a mean dosage of 6.6mg once a day, SBP and DBP was maintained compare with basal level (147.0± 15.8/88.1± 0.9mmHg, respectively). The efficacy of amlodipine treatment was noted an excellent in 16 patients(53.3%), good in 4 patient(13.3%), fair in 4 patients(13.3%), and failed in 2 patients(6.7%). There was no significant change in heart rate before and after amlodipine treatment.
(80.0± 2.3/80.9± 10.4 beats/minute n.s).

Amlodipine had not significant effects on laboratory findings such as serum creatinine, BUN, ALT/AST, hemoglobin, leukocyte count,platelet and lipid profiles. There was facial flushing 2 patients, but no need to discontinue administration of amlodipine and all patients completed for 12weeks therapy.

Conclusion : It is concluded that amlodipine is an effective antihypertensive agent, as monotherapy once a day in patients with moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Amlodipine · Dihydropyridine calcium antagonist · Essential hypertension.

서 론

고혈압은 장기치료를 요하는 순환기 질환으로서 적절한 치료하지 못할 경우에 심비대, 뇌관 질환, 망막증, 신질환등의 합병증을 유발하여 사망율 및 이완율이 증가하기 때문에 효과적인 고혈압 치료를 위한 여러 약제들과 선택 방법등에 대한 연구가 다방면으로 계속되어왔다[1-4].

1882년 Hantagch에 의해 1-4-Dihydropyridine 유도체들이 발견되었으며, 1964년 Fleckenstein[5]에 의해 발견된 칼슘길항제는 칼슘의 평활근내 유입을 억제시키는 작용을 함으로써 협심증 개선과 고혈압 치료에 효과적인 약물로 알려져 있으나 일반적으로 칼슘차단제는 혈중 반감기가 짧아 하루에 수회 복용해야 하는 단점이 있다. Amlodipine (Fig. 1)은 미국, 캐나다, 유럽 등에서는 고혈압과 허혈성 심질환에 1일 1회 투여로 24시간 강압효과가 지속되는 효과적인 칼슘 길항제로 경증 및 중증 고혈압치료제로 단독사용이 가능한 약물로 보고되고 있다.

이에 저자들은 중등도의 본태성 고혈압 환자 30명을 대상으로 amlodipine 단독투여하여 그 강압효과와 및 부작용등을 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

대상환자는 1991년 6월 이후 충남대학병원에 내원한 21세 이상, 75세이하의 외래환자들중에 외래 방문시 5분이상 안정을 취한 뒤 좌위에서 2회

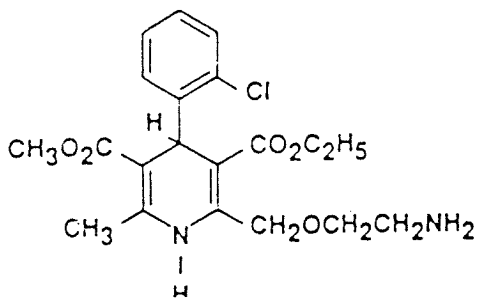

Fig. 1. Chemical structure of amlodipine.

Table 1. Age and sex distribution

Age	Male	Female	Total
20−29	0	2	2
30−39	1	1	2
40−49	4	2	6
50−59	6	5	11
> 60	4	5	9
Total	15	15	30

혈압 측정하여 확장기혈압이 95～115mmHg이고, 2주후 2회의 혈압측정하여 처음 측정한 확장기혈압과의 차가 10mmHg 이하인, 중등도 고혈압 환자 30명을 대상으로 하였다.

이들의 성별 및 연령분포는(Table 1) 남자가 15예, 여자가 15예로 총 30예였으며 이들의 평균연령은 52.3세였다. 이들중 17예는 전에 혈압치료받은 적이 없었던 환자였으며 나머지 13예는 베타차단제, 칼슘길항제 혹은 이뇨제등을 단독 또는 병합요법으로 복용하였던 환자들로 고혈압의 기왕력은 1개월에서 22년까지로, 평균은 6.3년이었다. 과거병력상 3예에서 당뇨병, 1예에서 갑상선 기능항진증의 병력이 있었고. 9예에서 비만증이 관찰되었다. 투약전 실시한 안저검사상 9명에서 Keith-Wagerner의 분류상 고혈압성 망막변성증(GII/III)을 보였으며 심초음파 검사상 12예에서 정상소견을, 12예에서 concentric LVH를, 6예에서 좌심실 후벽비후소견을 보였다.

2. 연구 방법

투약전 일반혈액검사, 소변검사, 흉부사진, 혈청생화학검사, 안저검사, 심전도 및 심초음파도등의 임상검사를 시행하였으며, 이차성고혈압 및 심초음파 검사상 심부전이 있는자, 임산부, 간 질환 및 심장질환 있는자, 알코올 상습자, 약물남용자, 정신병자는 제외대상으로 하였고 또한 비협조적이거나 최대용량 투여 후에도 확장기혈압이 5 mmHg이상 감소하지 않는 자, 약물부작용이 심한자, 연구도중 혈압측정상 수축기혈압이 200 mmHg 이상이거나 확장기혈압이 120mmHg이상인 경우에는 투약을 정지하였다. 혈압측정은 수축기혈압과 확장기혈압을(Korotkoff sounds 1,5) 좌위에서 2회 측정후 평균치를 구하였고, 본태성 고혈압으로 진단된 다음 2주간의 drug free period

거친후 재측정하여 확장기혈압이 90mmHg이상인 환자들을 대상하였다. 약물 투여는 amlodipine 5 mg을 1일 1회 복용하였으며, 투약후 4주말에 확장기혈압이 90mmHg이하로 정상화되지 않은 예에서는 투여량을 10mmHg로 증량하였고 4주간격으로 혈압, 맥박, 임상증상 및 부작용을 추적관찰하였으며 총 12주 동안 복용하였다.

3. 효과 판정

Amlodipine의 강압효과는 투약 12주후에 평가하였는데, supine시 확장기 혈압이 90mmHg 이하로 정상화되었을때(Excellent), supine시 확장기 혈압이 정상화되지 않았지만 10mmHg이상 감소를 보였을 경우에는(Good), 고혈압의 중등도에는 관계없이 확장기혈압이 5~10mmHg 감소하였을

Table 2. Profiles of hypertensive subjects and antihypertensive effects of amlodipine

Case No	Age/ Sex	Fundo scopy	EKG finding	Echocardiography finding	Pretreatment SBP/DBP/HR	Posttreatment SBP/DBP/HR	Dosage mean(mg)	Duration (weeks)
1	64/M	WNL	WNL	WNL	196/104/58	146/78/58	5	12
2	42/M	WNL	WNL	Conc LVH	192/112/96	156/84/95	8.3	12
3	53/M	WNL	WNL	Hypertropy	240/ 95/96	154/84/88	5	12
4	68/F	WNL	LVH	Hyertrophy	204/114/60	162/68/82	5	12
5	73/M	GIII	WNL	Hypertrophy	220/108/68	158/100/104	8.3	12
6	26/F	GIII	WNL	WNL	162/112/84	132/92/88	8.3	12
7	54/M	WNL	SB	Hypertrophy	190/102/60	150/100/74	8.3	12
8	49/M	WNL	LVH	Conc LVH	186/114/92	162/98/88	8.3	12
9	59/M	WNL	WNL	WNL	196/110/78	146/86/88	5	12
10	64/M	WNL	SB	WNL	150/105/78	134/80/68	5	12
11	70/M	GII	Af	WNL	164/108/88	156/78/84	5	12
12	51/M	WNL	NS	Conc LVH	162/112/74	140/84/88	5	12
13	43/M	WNL	WNL	Conc LVH	178/112/72	124/90/76	5	12
14	54/M	WNL	LVH	Conc LVH	226/116/62	164/90/64	5	12
15	50/F	WNL	NS	WNL	192/114/78	146/88/72	8.3	12
16	76/F	GIII	LVH	Conc LVH	220/110/96	176/76/86	5	12
17	39/M	GII	WNL	Hypertrophy	186/108/82	136/96/84	8.3	12
18	67/F	WNL	LVH	Senile change	192/114/84	142/78/82	5	12
19	53/M	WNL	WNL	WNL	174/112/80	122/88/86	5	12
20	55/F	WNL	ST	Conc LVH	210/114/112	162/92/94	8.3	12
21	66/F	WNL	WNL	Conc LVH	164/112/94	148/88/86	8.3	12
22	53/F	GII	WNL	WNL	170/108/68	120/78/64	5	12
23	54/F	WNL	NS	WNL	158/115/84	168/94/74	8.3	12
24	30/F	WNL	WNL	Hypertrophy	186/114/80	184/118/88	8.3	12
25	50/F	WNL	WNL	WNL	190/114/84	136/96/72	8.3	12
26	45/M	GII	WNL	Conc LVH	162/111/80	128/90/92	8.3	12
27	60/F	GII	SB	Conc LVH	142/102/80	134/88/76	5	12
28	62/F	WNL	WNL	Conc LVH	186/110/72	142/86/84	5	12
29	44/F	GII	WNL	WNL	166/106/76	138/82/80	5	12
30	47/F	WNL	WNL	WNL	170/110/84	146/92/82	8.3	12

WNL : within normal limit
SB : sinus bradycardia
NS : nonspecific ST change
ST : sinus tachycardia Conc
GII-III : Keith-Wagener's classification ofhypertensive retinopathy
Af : atrial fibrillation
LVH : concentric left ventricular hypertrophy

경우에는(Fair),이상의 3가지에 해당하지않을 때에는 (Poor)로 평가하였다. 통계수치는 평균±표준편차로 표시하였고 4주, 8주, 12주의 변화는 Paired t-test평가하여 p값이 0.001인경우 통계적 유의성을 인정하였다.

4. 안정성

Amlodipine의 안정성을 알아보기 위해서 4주마다 혈압측정시에 문진을 통하여 새로운 임상증상 및 부작용의 발생여부를 확인 관찰하여 기록하였으며 투약전과 투약완료후 혈액검사, 생화학검사, 뇨검사를 실시하여 이상유무를 확인하였다.

결 과

대상환자 30예의 투약전의 안저검사소견, 심전도, 심초음파도, 치료전후 수축기혈압 및 이완기혈압, 맥박수,투여용량 및 투여기간은 표 2와 같다.

1. 혈 압

투약전 기초혈압은 수축기혈압이 184.5±23.3 mmHg, 확장기 혈압이 109.9±04.6mmHg였으며, 5mg씩 1일 1회 투약후 4주말의 수축기혈압이 150.5±16.0mmHg, 확장기혈압이 92.3±11.5mmHg로 유의한 강압효과를 보였다. 투약 8주후 수축기혈압이 148.9±15.2mmHg, 이완기혈압이 89.8±09.5 mmHg였고 투약 12주후, 수축기 혈압이 147.1±15.8mmHg, 이완기혈압이 88.1±09.5mmHg의 강압효과를 보였다(Table 4, Fig. 3).

2. 맥 박

맥박은 투약전 분당 80.0±12.3회, 투약 8주후 분당 81.3±11.1회, 투약12주 후 분당 80.9±10.4회로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 4, Fig. 3).

3. 강압효과

Amlodipine 5mg 1일 1회 투약 4주후 혈압측정에서 16예에서 이완기혈압의 정상화를 보였고 12주말까지 강압효과는 지속되었다. 이완기혈압이 90mmHg이하로 정상화를 보이지 않은 14예에서는, 10mg으로 증량후 4주째에 7예에서 유의한 강압효과를 보였으며 그중 2예에서는 정상혈압으로 되었고 7예에서는 반응이 없었는데 , 증량후 8주째의 혈압측정에서는 반응이 없던 7예 중 5예에서 유의한 강압효과를 보였다(Fig. 2).

최종 강압효과 판정에서 대상환자 30예 중 28예에서 의미있는 강압효과를 보였으며 이들 중 20예에서 확장기혈압이 정상화 되었으며, 4예에서는 확장기혈압이 정상화되지 않았지만 투약전 보다 10mmHg이상 감소하는 현저한 효과를 보여주었고, 나머지 4예에서는 고혈압의 중등도에는 관계없지만 확장기혈압이 5~10mmHg이상 감소하였으며, 치료에 실패한 경우는 2예에서 볼 수 있는데 이는 불규칙적 투약으로 인한 것으로 생각된다(Fig. 2).

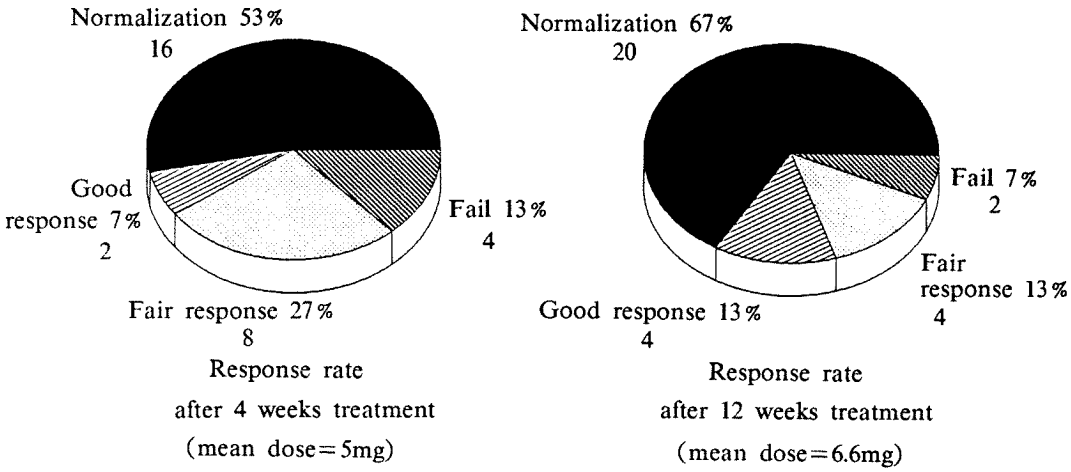

Fig. 2. The antihypertensive effects of amlodipine after 4 and 12 weeks treatment with 4 weeks dose titration.

Table 3. Serial hemodynamic action of amlodipine in 30 hypertensive patients

	Base line n=30	4weeks =30	8weeks =30	12weeks =30
Mean dose (mg/day)		5	6.2	6.6
SBP(mmHg)	180.5± 23.3	150.5± 16.0	148.9± 15.2	147.1± 15.8
DBP(mmHg)	109.9± 04.7	92.3± 11.5	89.8± 09.5	88.1± 09.5
HR(BPM)	80.0± 12.3	81.1± 10.3	81.3± 11.1	80.9± 10.4

Values are expessed as mean± SD.
SBP : systolic blood pressure DBP : diastolic blood pressure
HR : heart rate BPM : Beats per minute

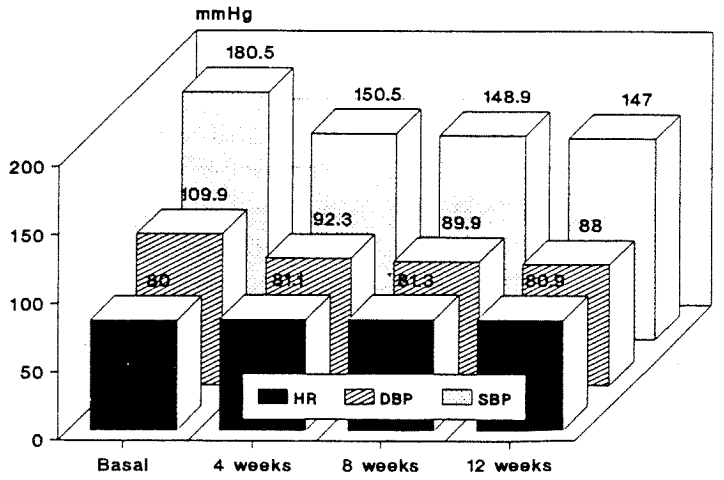

Fig. 3. Serial hemodynamic action of amlodipine in 30 hypertensive patients

4. 심초음파도 소견과 강압효과

본연구 대상자들은 amlodipine 투약전 심초음파도를 시행하였는데, 심비대가 없었던 예가 12명, concentric LVH인 경우가 12명, 좌심실후벽 비후소견을 보인 예가 6명으로, 이들의 수축기 및 이완기 기능은 심초음파 분석에서 (ESD, EDD, FS, E/A ratio, pdw/dt) 정상이었다.

투약 14주후 혈압측정에서, 심초음파상 심비대가 없었던 경우에서는 이완기 혈압이 (109.8/78.2 mmHg)로 −31.7mmHg의 강압효과를, concentric LVH인경우는(111.4/87.8mmHg)로−23.6mmHg의강압효과를, 심실후벽비후인 경우 (106.8/94.3 mmHg)로 −12.5mmHg의 강압효과를 보여주고 있다. 위 결과에서 볼때 각각 강압효과정도의 차이는 있지만, 심실후벽의 비후소견 보인 2명의 예을 제외하고는 모두 amlodipine의 단독투여로 의미있는 혈압의 감소를 보이고 있다.

5. 투여용량

Amlodipine 1일 5mg 1회 복용으로 시작하여 4주후 혈압측정에서 이완기혈압이 정상화되지 않을 경우 10mg으로 증량하였으며, 특별한 부작용이 없는한 12주간 계속 복용하였다. 12주후의 용량 복용상태를 보면 1일 5mg이 16명,10mg이 14명으로 평균 6.6mg이었다.

6. 부작용

투약중 발생한 부작용으로는 투약 2주후에 2예에서 경미한 안면홍조를 보였으며, 투약을 정지할 정도는 아니였으며 증세는 자연적으로 경감되었다. 투약전 시행한 혈청학 검사에서의 중성지방,총콜레스테롤 및 HDL−콜레스테롤, BUN, 전해질, 요산, creatinine등은 투여 후에도 유의한 변화를 보이지 않았다.

고 안

고혈압 치료는 확장기혈압을 90mmHg이하로 유지시킴으로써, 그 합병증 예방을 그목적으로하는 데, 부적절한 치료시에는 합병증인 뇌졸증, 심근경색, 신부전등으로 인해 성인에 있어 중요한 사망원인[6]으로 알려져 있다. 따라서 강압효과는 물론 장기복용으로 인한 부작용이 문제가 되므로 치료제의 선택에 대한 많은 연구가 있었다. Thiazide 계통의 이뇨제는 장기복용시 고혈당, 전해질 이상,지질대사의 변화로 인한 동맥경화유발요인 등의 단점이 있으며[7], 베타차단제는 폐질환, 울혈성 심부전, 인슐린의존성당뇨병, 말초혈관질환이 있는 경우에 사용이 어려운 점이 있다.

칼슘길항제는 1964년 Fleckenstein에의해 발견되었으며 1977년 Guazzi등[8]에의해 nifedipine이 현저한 혈압강하작용이 있다는 것을 보고한 후 오늘날 그 강압효과가 인정되어 사용빈도가 급격하게 증가하고 있다. 심근과 말초평활근세포에서 voltage-operated channel을 통해 세포내로의 칼슘유입을 차단하여 excitation-contraction coupling을 변경시키어 전도와 수축을 방해함으로서 말초혈관확장의한 강압작용으로 협심증 및 고혈압의 조절에 사용된다[9].

Thiazide 나 베타차단제와는 달리 허혈성심질환, 편두통, 울혈성 심부전, 상심실성빈맥증, 식도운동장애등을 동반한 고혈압 환자들에게 효과적으로 사용가능하며, 또한 신질환이있는 고혈압 환자에게도 투여가 할 수 있고, 발기부전 및 뇌신경 부작용의 빈도가 적으며 지방과 탄수화물의 생화학적 대사작용에 거의 영향을 주지 않으므로 고혈압의 첫 단계 치료에 사용되어져왔다.

칼슘길항제는 그 화학적 구조에 따라서 크게 세가지 군으로 나누는 데, nifedifine이 대표되는 dihydropyridines계, verapamil이 대표되는 pararerine derivative계 그리고 diltiazem이 원형인 bezothiazepine계가 있고, 각각 생화학적 약리역동학적 차이가 있으나 낮고 변이성 있는 생체내 이용율, 높은 간에서의 일차 대사, 짧은 반감기, 활동성 대사작용 등 유사한 약리운동학적 특성을 갖는다[10]. 상기 세가지 칼슘길항제는 경구투여시 체내에서 빨리 흡수되나, 체순환 전에 간에서 일차적으로 대사되므로 혈중 반감기가 짧아 하루에 수회 복용해야만하는 단점이 있고 또한 심한 말초혈관확장으로인한 경미한 두통, 안면홍조, 현기증, 부종, 심계항진 등의 부작용이 있다. 따라서 반감기가 길고 부작용이 보다 적은 칼슘 길항제의 필요성이 대두되었다.

이에 새로운 칼슘길항제로 연구가 활발이 진행되온 amlodipine은[11] dihydropyridine 계통인 칼슘길항제로서 nifedipine에 비해서 고혈압과 허혈성 심질환에 보다 효과적이며 부작용이 적은, 1일 1회 투여로 24시간 강압효과가 있는 칼슘길항제로 각광을 받고 있으며 구조는 nifedipine과 유사한 3-ethyl5-methyl2-(2-aminoethoxy-methyl)-4-(2-chlorophenyl)-1, 4-dihydro-6-methyl-3, 5-pyridine-dicarboxylate benzene sulfonate이다(Fig. 1).

Amlodipine은 평활근에 직접적인 작용하는데, 말초세동맥 확장의한 말초저항의 감소와 관상동맥 및 관상세동맥의 확장시킴으로써 심장, 뇌, 골격근에 혈류의 증가를 일으킨다. 그 약리운동성은 다른 ihydropyridine계통의 칼슘길항제와는 달리 혈중 반감기가 36시간(35~50시간)이며 서서히 작용하여 7~8일 복용후에 안정된 혈장농도에 유지할 수 있다. 또한 경구복용시 신속하고 완전하게 위장관에서 흡수되며, 6~12시간 뒤 최고혈중도에 도달하고 주로 95%이상이 혈중 단백질과 결합하고 대부분 간에서 대사되며, 경구 투여량의 60~65%가 생체이용율을 갖는다[12].

Amlodipine의 약리운동성은 나이에 영향을 받아 65세 이상 노인의 경우에 젊은이에 비해 배설 반감기가 증가됨이 (52.2/36.6시간) 보고되었다[13]. 즉 노인(65~73세) 10명과 젊은이 (28~34세) 4명을 대상으로 amlodipine 2.5mg을 12주간 투여한 강압효과 연구에서 노인에서 수축기 혈압이(171±2/149±2mmHg), 확장기혈압(100±7/90±5 mmHg)로, 젊은이의 경우 확장기 혈압은(96±6/84±2mmHg)로의 강압효과를 보였다. 본연구에서는 노인의 경우에서 수축기혈압이(188/156 mmHg)로, 확장기혈압이(110.5/83.5mmHg)로의 강압효과와 젊은이에서 확장기혈압이 (110/94 mmHg)로 보여지고 있는데, 외국의 경우와 비교해볼 때 노인에서는 수축기혈압이 −10.1mmHg

,확장기혈압이 −16.5mmHg로 더 우세한 강압효과를 보여주고 있으나, 젊은이의 경우는 외국의 경우에서 확장기혈압의 강압효과가 −2.5mmHg 더 우세함을 보여 주고 있다. 그러나 본연구의 젊은이의 경우에 고혈압 망막증을, 그 중 1명은 당뇨가 있는 점을 감안하여야 할 것으로 생각되며 노인의 경우에 보다 우세한 수축기 및 확장기혈압의 강압효과의 기전은 앞으로의 추후관찰을 요할 것으로 생각되었다.

Amlodipine의 강압효과에 대한 외국의 보고를 살펴보면, 경증과 중증고혈압환자 125명을 대상으로 시행한 amlodipine 강압효과연구에서 투여 8주후 수축기혈압은 −11.6mmHg의 강압효과를, 확장기혈압이 −9.8mmHg의 강압효과를 보여주고 있다[15]. 본연구에서는 amlodipine 투여 8주후 강압효과가 수축기혈압이 −31.7mmHg, 확장기혈압이 −20.1mmHg로 외국의 경우보다 확장기 및 수축기혈압에서 보다 유의한 강압효과를 보여주고 있는 데, 이러한 차이는 인종에 따른 강압효과의 차이, white gown effect와 같은 상황에 따른 혈압변동의 오차 혹은 투약전의 혈압의 차이 및 투여량의 차이 등의 요인이 작용할 수 있을 것으로 생각되었다.

다른 항고혈압제와의 비교연구도 진행되어왔는데 경증 및 중등도의 고혈압환자 160명을 대상으로 verapamil과의 연구결과에서 amlodipine투여군에서 보다 유의한 강압효과를 보여주고 있으며[16] ACE inhibitor인 captopril 투여군과[17] 그리고 enalapril투여군과 비교연구들에서도 각각 유효한 강압작용을 보여 주고 있다. Hydrochlorothiazade (HCTZ)과 비교연구에서 HCTZ투여군이 69.8%의 반응율을 나타내며 저칼륨혈증, 고뇨산증등의 부작용을 보이는 반면에 amlodipine투여군에서는 74.1%의반응율을 보였다[18]. 또한 HCTZ의 치료로 조절되지 않는 고혈압 환자 91명을 대상으로 이차적 요법으로 amlodipine과 HCTZ의 병합요법을 시행한 결과 유의한 강압효과를 보여지고 있다[19]. 심장에 선택적으로 작용하는 베타 아드레너직 수용체차단제인 atenolol은 1일 1회 복용으로서 고혈압 치료에 광범위하게 사용되어져왔다. 이에 경증 및 중등도 고혈압 환자 125명을 대상으로시행한 amlodipine과의 비교연구에서 각각 반응율이 amlodipine(66%), atenolol(65%)로 유의한 강압효과를 보였으나 후자의 경우에 의미 있는 맥박의 감소가 있고 amlodipine의 1일 1회 단독 투여는 atenolol과 같은 강압효과을 나타내며 atenolol투여군에서 관찰되는 맥박수 감소와 같은 부작용은 없었고 금단증상도 적었다고 보고하고 있다[16]. 본연구에서도 amlodipine 투여전후에 유의한 맥박수의 차이는 관찰되지 않았다.

일반적으로 고혈압증에 수반되는 심장의 변화는 좌심실비대, 좌심실확장, 과운동심, 좌심실 부전 등의 순서로 진행되며 그중 좌심실 비대는 비교적 조기에 발견되는 소견으로 혈압 및 교감신경자극이 원인이 되며, 그정도는 혈압의 정도,기간과 일치하지 않는 것으로 알려져 왔다[20]. 본연구에서 심초음파도 소견에 따라 강압효과정도에 차이를 보였는 데 이에 대해서는 앞으로 지속적인 관찰이 요할 것으로 생각되었다.

고혈압성 망막증은 주로 본태성 고혈압이 그 원인이 되며, 확장기혈압이 110mmHg이상으로 높은 경우에 세동맥의 국소적 경련을 유발함으로써 국소허혈에 의한 망막세동맥의 경화로 인하며, 이는 고혈압 기간과 정도에 비례하므로 임상적으로 중요한 지침이 된다. 본연구의 투약전 실시한 안저검사소견에서 고혈압성 망막증(Keith-Wagener의 분류) 제 2단계가 6예, 제 3단계가 3예에서 관찰되었으며 이들은 평균 4.9년의 고혈압 경력을 갖고 있었는 데, Amlodipine 투여 4주후 모두에서 유의한 혈압의 감소를 보였으며, 이 강압효과는 14주후의 강압효과판정에서 지속되고 있음을 보여주고있어 고혈압 망막증을 동반한 고혈압 환자에서도 유효한 강압효과를 보여주고있다.

신질환자 특히 투석중에 있는 환자에 있어서 amlodipine의 투여하는 경우 제한되고 적은 연구이기는 하지만 신기능에 대한 상대적 또는 체순환적인 문제가 없는 것으로 보고하고 있다[14]. 본연구에서는 대상자 중 1예에서 투약전 시행한 일반화학검사상 혈중 크레아티닌치가 2.4mg/dl로 증가되어 있었고, 요검사상 단백뇨와 혈뇨를 보였으나 amlodipine 5mg을 경구투여후 4주말에 확장기혈압의 정상화를 보였으며, 추적검사상 혈중 크레아티닌치의 증가없이 강압효과는 지속되었다.

Amlodipine의 부작용 중 흔하게는 경미한 부종이 관찰된다고 한다. 그외에도 갑작스런 혈관이완에 의한 두통, 안면홍조,현기증 등이 올 수 있다고 보고되고 있다. 본연구에서도 amlodipine투여 2주후 2예에서 경미한 안면홍조를 보였으나 증세는 자연 소실되었다.

또한 amlodpine의 외국연구에서 thiazide계통의 이뇨제의 장기사용시 나타나는 부작용인 중성지방의증가, 고뇨산증, 고혈당, 저칼륨혈증 등의 혈액상의 변화는 보고되지 않았는데, 본연구에서도 투여전후의 혈액검사상 유의한 변화는 없었다.

요 약

연구배경:

고혈압 치료로 칼슘길항제는 종래 사용되오던 이뇨제와 베타차단제보다 부작용이 적어 최근 사용빈도가 급격히 증가하고 있으나, 혈중반감기가 짧아 하루 수회 복용해야하는 단점이 있다. 이에 1일 1회의 단독투여로 강압효과가 지속되는 새로운 dihydropyridine계통의 칼슘길항제인 amlodipine의 강압효과 및 부작용에 대해 연구하였다.

방 법:

중등도의 본태성 고혈압 환자 30명을 대상으로 amlodipine 1일 1회 5mg 내지 10mg (평균 6.6mg) 투약후 4주, 8주, 12주동안의 강압효과 및 부작용을 관찰하였다.

결 과:

1) Amlodipine 5mg 4주복용후 30예에서 수축기혈압이 −33.5mmHg, 확장기혈압이−17.6 mmHg의 유의한 감소를 보였으며, 투여 12주후에도 기초혈압과 비교하였을 때 강압효과는 지속되었다.

2) 강압효과판정은 12주후 최종평가에서 30명중 24명에서 유효이상을 보였고 4명에서 약간 유효결과를 보여 총 93.3%의 유효율을 보였다.

3) 투여 4주후 2예에서 경미한 안면홍조가 있었으며, 증세는 자연소실되었다.

결 론:

따라서 amlodipine는 대부분의 중등도의 고혈압 환자들에서 1일 1회 소량(5~10mg)의 단독투여로도 24시간 혈압조절이 가능한 부작용이 적은 안전한 항고혈압 치료제로 생각된다.

References

1) Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Study Group : *The effect of treatment of mortality in mild hypertension. N Engl J Med 307 : 967-980, 1982*

2) Helgeland A : *Treatment of mild hypertension : a five year controlled drug trial. The Oslo study. Am J Med 69 : 725-732, 1980*

3) Management Committee of the Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension : *The australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet 1 : 126 1-1267, 1980*

4) Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Study Group : *Five year findings of the HDEP ; 1. Reduction in mortality of persons with high blood pre-ssure, including mild hypertension. JAMA 242 : 2562-2571, 1979*

5) Fleckenstein A : *Die Bedeutung der energieichen phosphate fur kontraktililat und tonus des myokards. Verh Dtsch Ges Inn Med 70(suppl) : 81, 1964*

6) Smith DE, Odel HM, and Kernohan JW : *Causes of deaths in hypertension. Am J Med 9 : 516, 1950*

7) Ames RP : *Metabolic disturbances increasing the risk of coronary heart disease during diuretic-based antihypertensive therapy ; Lipid alterations and glucose intolerance. Am Heart J 106 : 1297-1214, 1983*

8) Guazzi M, etal : *Nifidipine a new antihypertensive with rapid action. Clin pharmacol T22 : 528, 1977*

9) Dodd MG, Machin I : *Antihypertensive effects of amlodipine, anovel dihydropyridine calcium antagonist. Br J Pharmacol 85 : 335, 1985*

10) Fleckenstein A : *History of calcium antagonist. Cir Res 52(suppl 11) : 1-16, 1983*

11) Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG : *Pharmacologic profile of amlodipine. Am J Cardiol 64 : 101-201, 1989*

12) Reid JL Meredith PA : *Pharmacokinetics of calcium antagonist. J Cardiovasc Pharmcol 12(suppl7) : s22-26, 1988*

13) Gutknow ska J : *Amlodipine in elderly hypertensive patients : phamarcokinetics and Pharmacodynamics. J Cardiovasc Pharmacol 12(Supp l7) : s67-71,*

1988

14) Laher MS, kelly JG : *Pharmacokinectics of Amlodipine in renal impairement. J Cardiovasc Pharmacol 12(suppl 7) : s60-3, 1988*

15) Frishman WH, Johnson BF : *A randomized placedo-controlled comparison of amlodipdine and atenolol the mild and moderate systemic hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 12(supp 7) : s103-106, 1988*

16) Smedsrud J, Lorimer AR : *Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 12 (supp 7) : 589-593, 1988*

17) Maclean D, Mitchell ET : *Amlodipine and captopril in the moderate-severe essential hypertension. J Human Hypertension 1, 127-132, 1988*

18) Rofman BA : *Long term open evaluation of amlodipine versus hydrocholorothiazide in the patients essential hypertension. J Cardiovasc pharmacol (supp 7) : s94-97, 1988*

19) Burrus JF : *Double blind comparison of amlodipine and hydrochorothiazide in the patients with mild to moderate hypertension. J Cardiovasc pharmacol 12(supp 7) : s98-102, 1988*

20) Taragi RC : *The heart in hypertension. N Engl J Med 312 : 308, 1985*