

고혈압 환자에서 Amlodipine의 좌심실 확장기 기능에 대한 효과*

충남대학교 의과대학 내과학교실

박종훈 · 광병수 · 강승식 · 박기남 · 최용석 · 김백수 · 전은석

= Abstract =

Effects of Amlodipine on Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Essential Hypertension

Chong Hun Park, M.D., Byeng Su Kwak, M.D., Seung Sik Kang, M.D.,

Ki Nam Park, M.D., Yong Seok Choi, M.D.,

Baeg Su Kim, M.D., Eun Seok Jeon, M.D.

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

Daejeon, Korea

Background : In previous study, hypertensive patients with left ventricular diastolic dysfunction showed delayed relaxation time intervals and increased relaxation nonuniformity of regional wall motion. In this point of view, the effects of amlodipine on the regional wall motion and mitral flow patterns were evaluated.

Methods : Before and 32weeks after the antihypertensive medication of amlodipine, M-mode & Doppler echocardiogram were performed in 14 patients with moderate hypertension. We measured A2 to the peak thinning rate point of left ventricular(LV)posterior wall [$A_2(-)dpw/dt$] and the peak lengthening rate point of mitral annulus [A_2-dL/dt] on M-mode echocardiogram and we defined nonuniformity as the time interval, $(-)dpw/dt-dL/dt$.

Results :

1) Mitral flow velocity E/A ratio was increased (0.95 ± 0.4 vs 1.42 ± 0.6 , $p < 0.05$) after amlodipine medication.

2) Heart rate and LV posterior wall thickness was decreased (79 ± 9.3 vs 72 ± 10.8 beats/min, 10.7 ± 1.5 vs 9.4 ± 2.0 mm, $p < 0.05$ respectively).

3) Long axis relaxation was improved (A_2-dL/dt ; 165 ± 44 vs 140 ± 23 msec, $p < 0.05$) and nonuniformity index was decreased ($(-)dpw/dt-dL/dt$; 63 ± 49 vs 41 ± 30 msec $p = 0.07$).

Conclusion : Amlodipine improved E/A ratio of mitral flow (E/A ratio) in hypertensive patients with diastolic dysfunction, which could be attributed to the decreased heart rate, the decrease in wall thickness and the improvement in relaxation movement of LV long axis.

KEY WORDS : Amlodipine · Diastolic function · Essential hypertension.

*본 논문은 1992년 충남대학교병원 임상연구비의 보조를 받은 것임.

서론

심근비후가 동반된 고혈압 환자에서 수축기능 장애에 선행하는 좌심실의 확장기 기능장애는 널리 알려져 있는 사실이다. 저자들은 심근비후가 있는 환자를 대상으로 확장기 초기 시간간격을 측정하여 좌심실 후벽운동으로 대표되는 단축운동과 승모판 운동운동으로 대표되는 장축운동 사이의 지역적 비균일성(regional nonuniformity)이 증가함을 보고한 바 있다^{1,2)}. 이러한 관점에서 최근 개발된 dihydropyridine계 칼슘길항제인 amlodipine이 확장기 기능에 미치는 영향을 알아보고 이에 관여하는 요인을 살펴보고자 하였다.

연구대상 및 방법

대상은 충남대학교병원에 내원하여 본태성 고혈압으로 진단받고 amlodipine 1일 1회 단독투여하고 6개월 이상 추적 관찰이 가능하였던 환자 14예이었다. 이들의 성별은 남자 7예, 여자 7예, 연령분포는 40대 5예, 50대 7예, 60대 2예이었다(Table 1).

연구방법 : M-mode 심초음파도는 Aloka 880-CW 기계로 2.5MHz 또는 3.5MHz 탐촉자를 사용하여 심전도 및 심음도와 동시에 종이속도 100mm/sec로 기록하였다. 좌심실의 단축운동은 좌흉골 단축면에서 승모판막 바로 아래에서 좌심실 후벽을 기록하였으며 장축운동은 심첨 4방 단면도에서 M-mode cursor를 승모판막과 직각상태에 위치시켜 기록하였다. M-mode 심초음파도들의 비교에 있어서 심전도의 R-R interval이 50msec이상 차이나지 않은 심박주기를 골라 시간간격을 측정하였다. Doppler 심초음파도 역시 심음도 및 심전도와 동시에 종이속도 100mm/sec로 기록하였다.

본 연구에 사용한 척도는 다음과 같으며 방법에 대한 자세한 기술 및 정상대조군과 환자군에 있어서

지수치는 발표된 바 있다¹⁻³⁾(Fig. 1).

1) 좌심실 이완기 내경(left ventricular diastolic dimension, LVIDd), 단축율(fractional shortening, FS), 좌심방내경(left atrial dimension, LAD), 좌심실 이완기 두께(left ventricular diastolic posterior wall thickness, LVPWTd) 2) 심음도상 대동맥판 폐쇄음 A₂로부터 단축의 peak thinning rate point((-)dpw/dt)까지의 시간 간격 즉 A₂-(-)dpw/dt와 장축의 peak lengthening rate point(dL/dt)까지의 시간간격 즉 A₂-dL/dt 3) 장단축의 peak thinning rate와 peak lengthening rate와의 시간간격 차이 즉 지역적 비균일성 : Nonuniformity ((-)dpw/dt-dL/dt) 4) 도플러 심초음파상 측정된 최고 이완기 초기 혈류 속도(E) 및 후기 혈류 속도(A)와 그비율(E/A ratio) 모든 자료는 평균 표준오차로 표시하였고, 치료전후 척도들의 통계처리는 paired t-test로 하였으며, p 값이 0.05이하인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

결과

평균 치료기간은 32주였고, 평균 혈압은 치료후 측정에서 의미있는 감소를 보였으며(135.1 ± 15.7 vs 108.7 ± 7.8 mmHg, $p < 0.01$, Table 2) 심초음파로 측정한 이완기 내경, 단축율 및 좌심방 내경은 변화가 없었다. 이완기 좌심실 후벽의 두께는 치료후 측정에서 의미있게 감소하였고(10.7 ± 1.5 vs 9.4 ± 2).

Table 2. Changes of echocardiographic variables before and 32 weeks after amlodipine medication

	Premedication	Postmedication
MBP(mm)	135.5 ± 15.7	$108.7 \pm 7.8^{**}$
HR(BPM)	78.8 ± 9.3	$71.5 \pm 10.8^*$
LVPWTd(mm)	10.7 ± 1.5	$9.4 \pm 2.0^*$
LVEDD (mm)	51.6 ± 8.41	52.2 ± 6.7
LAD(mm)	38.5 ± 6.3	38.7 ± 6.4
FS(%)	33.6 ± 7.8	$35.2 \pm 7.6^{**}$

LVPWTd : Diastolic left ventricular posterior wall thickness

LAD : Left atrial dimension

MBP : Mean blood pressure

HR : Heart rate, FS : Fractional shortening

BPM : Beats per minute

* $p < 0.05$ compared with premedication

** $p < 0.01$ compared with premedication

Table 1. Age and sex distribution of patients

Age	Male	Female	Total
40~49	3	2	5
50~59	3	4	7
>60	1	1	2
Total	7	7	14

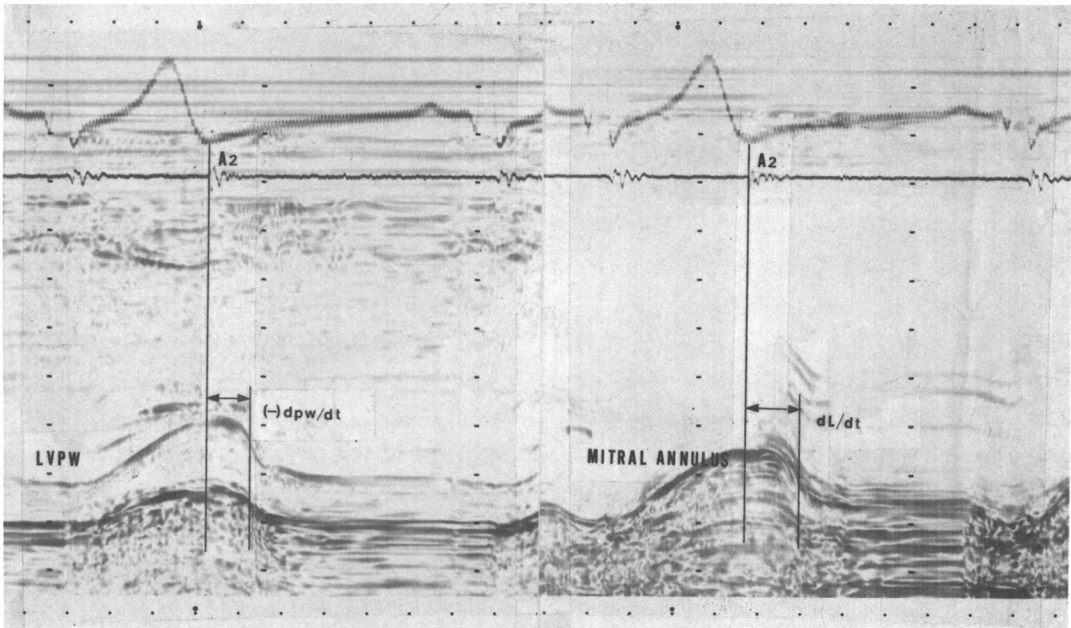


Fig. 1. Measured time intervals from M-mode Echocardiogram. Left : Time interval from A₂ to peak thinning rate point of left ventricular posterior wall(A₂-(-)dpw/dt). Right : Time interval from A₂ to peak lengthening rate point of mitral annulus(A₂-dL/dt). From three two values nonuniformity((-)dpw/dt-dL/dt) was calculated : (A₂dL/dt)-(A₂-(-)dpw/dt)=(-)dpw/dt-dL/dt.

Table 3. Changes of mitral flow velocity before and 32 weeks after amlodipine medication

Variables	Premedication	Postmedication
E(cm/sec)	47.6±12.5	51.1±12.9
A(cm/sec)	62.5±12.5	45.3±16.1*
E/A ratio	0.95±0.4	1.42±0.6**

E : E peak velocity, A : A peak velocity, *p<0.05, **p<0.01

0mm, p<0.05, Table 2), 심박수는 치료후에 의미 있게 감소하였다(78.8±9.3 vs 71.5±10.8 beats/min, p<0.05, Table 2).

Doppler 심초음파도로 측정한 최고 이완기 초기 혈류 속도(E)는 치료후 증가하고 최고 확장기 후기 혈류 속도(A)는 치료후 감소하여, 초기와 후기 혈류 속도의 비(E/A ratio)는 의미있게 증가하였다(0.95 vs 1.42, p<0.01, Table 3).

심박수의 감소로 인하여 이완기 시간간격이 증가될 수 있는 가능성이 있음에도 불구하고 심초음파도상 대동맥 폐쇄음 A₂로부터 단축의 peak (-)dpw/dt와의 시간간격 (A₂-(-)dpw/dt)은 변화가 없었으며, 장축의 peak dL/dt와의 시간간격 A₂-dL

Table 4. Changes of relaxation time intervals before and 32 weeks after amlodipine medication

Variables	Premedication	Postmedication
A ₂ -(-)dpw/dt(msec)	96.7±4.1	98.9±17.0
A ₂ -dL/dt(msec)	165.0±44.1	140.0±23.3*
Nonuniformity (msec)	66.3±49.3	41.5±30.0†

Nonuniformity : (-)dpw/dt-dL/dt, *p<0.05, †p=0.07

/dt은 치료후 감소하였다(165.0±44.1 vs 140.0±23.3msec, p<0.05, Table 4). 좌심실의 국소적 비균일성(nonuniformity)을 나타내는 (-)dpw/dt-dL/dt의 시간간격은 치료후 감소하는 경향을 보였으나(66.3±49.3 vs 41.5±30.0msec, Table 4) p value는 0.07로 0.05를 기준으로 할 때 통계적으로 유의성은 없었다.

고 안

Amlodipine은 dihydropyridine계통의 칼슘길항

제로서 1일 1회 투여로 24시간 강압효과가 있는 혈중 반감기가 36시간(35~50시간)인 약제이며 칼슘의 평활근 내로의 유입을 억제시키는 작용으로 말초혈관의 저항 감소와 관상동맥 및 관상세동맥을 확장시킴으로써 심근에 혈류를 증가시킨다⁴⁾. Amlodipine 치료 32주후 승모판 혈류 속도에서 E/A ratio의 증가로 총체적으로 표현된 좌심실의 확장기 기능개선은 본 결과에서 관찰된 3가지 요인으로 설명될 수 있었다. 첫째, 심박수의 감소에 의한 확장기 시간의 증가이고 둘째, 좌심실 후벽 두께의 감소에 의한 compliance의 증가이고 셋째, A2-dL/dt 시간간격의 감소로 표현되는 좌심실 장축운동의 relaxation 개선이다.

먼저 심박수의 감소는 확장기 시간의 증가를 가져와 승모판혈류에서 E파와 A파의 summation에 의한 A wave의 높이가 증가되는 것을 방지하게 한다. 최근 한 보고에 의하면 정상인에서 심박수가 분당 10회 증가함에 따라 E/A ratio는 0.5씩 감소하였다 한다⁵⁾. 본 연구에서는 분당 7회의 심박수 감소를 관찰할 수 있었다. 심박수감소는 확장기 시간의 증가를 가져와 급속 충혈이 제한되어 있거나 좌심비대가 있어 심실의 compliance가 감소된 경우에 승모판 혈류개선에 도움을 줄 것으로 생각된다.

고혈압, 관상동맥질환, 좌심실비대에서 좌심실의 stiffness가 증가하여 심실이완기 초기 혈류 속도가 감소하고 후기 심방수축기 혈류 속도가 증가할 수 있다고 보고되었다⁶⁾. 본 예들은 대부분 심실비대가 있었던 예들이어서 치료후 심실 compliance가 증가될 수 있는 소지가 있는 예들이었다.

좌심실 후벽 비후의 regression을 가져올 수 있는 항고혈압제로는 교감신경차단제, Angiotensin 변환 효소억제제, 칼슘길항제들을 들 수 있으며 이중 칼슘길항제의 심근질량감소에 대한 효과는 약제에 따라 논란의 여지가 있다⁷⁾. 일반적으로 교감신경계나 renin-angiotensin system의 억제가 심근질량 감소를 가져올 수 있는 데 이중 어느 기전이 관여되는 있는 지를 알 수는 없었으나 amlodipine투여 후 심박동의 감소와 심근비후의 regression을 관찰할 수 있었다.

Amlodipine투여후 좌심실 후벽의 relaxation rate

에는 큰 변화가 없었으며 이는 같은 dihydropyridine계 nifedipine투여후 말초저항의 감소효과로 인하여 (+)dp/dt와 (-)dp/dt의 증가 및 심박수의 증가가 관찰되는 것과 대조를 이룬다.

Brutsaert⁸⁾는 relaxation을 조절하는 3가지 인자로 부하(load), 활성화와 비활성(activation and inactivation), 비균일성(nonuniformity)를 말하고 심비대가 있을때 이완기 장애의 예로 세포내칼슘 이동장애로 인하여 이완기 세포내 칼슘이 증가하게되고 이에 따라 심근 비활성이 비균일하게 일어남을 예로 들고 있다. 저자들은 심실벽 운동의 이완기 비균일성(relaxation nonuniformity)이 증가되는 되는 것은 초기 확장기에서 elastic recoil에 의한 복원력(restoring force)이 작용할 때 에너지가 비효율적으로 사용되고 있음을 비대칭성 중격비후증, 심근비후, 승모판폐쇄부전증, 승모판막질환에서 제시한 바 있다^{2,3,9,10)}. 본 연구에서 Amlodipine투여후 좌심실 후벽의 이완기 시간 지수에는 큰 변동이 없었으며 장축운동인 승모판윤운동의 개선이 관찰되었고 nonuniformity는 감소하는 경향을 보였다.

장축운동에 영향을 미칠수 있는 요인들로는 심방 및 대동맥등 심기저부와 연계되어있는 구조물들의 compliance, 심장의 구조적 변화(architectural change), 심방의 수축력, 심실의 수축 및 이완능등을 들 수 있다⁹⁻¹²⁾. 이외에도 좌심방압력,심낭의 영향, 전기전도현상등을 고려할 수 있다. Amlodipine투여후 혈압이 내려가고 대동맥의 effective arterial elastance(Ea)감소가 생기게 되므로 수축기에 좌심실의 장축운동이 부하를 적게 받게되어 승모판윤이완속도개선에 영향을 미친것으로 생각되었다. 이상의 장축운동개선과 지역적 비균일성의 감소경향은 확장기 기능개선에 좋은 영향을 줄 것으로 사료된다.

나이가 증가함에따라 좌심실이 stiff해지고 후부하등의 영향으로 이완기 초기 혈류 속도는 감소하고 후기 심방수축기 혈류 속도가 증가하여 그 비가 감소하는등의 승모판 혈류변화가 보고되었다¹³⁾. 본 연구에서는 비교적 나이 분포가 40대와 50대에 국한되어있고 치료전후 동일 예에서 비교하여 나이에 따른 영향은 크게 작용하지 않았으리라고 생각되었다.

연구배경 :

칼슘길항제는 칼슘의 평활근내 유입을 억제시키는 작용을 함으로써 협심증 개선과 고혈압의 치료에 효과적인 약물로 알려져 있으나 고혈압에서 치료 전후의 혈액학적 변화 및 좌심실 확장기 기능의 변화에 대한 비교연구는 많지 않다.

방 법 :

본태성 고혈압 환자를 대상으로 칼슘길항제인 amlodipine을 투여하고 심초음파도 및 간헐파 심도플러를 이용하여 장단축운동의 지역적 비균일성(nonuniformity), 초기 확장기 시간간격 및 승모판 혈류 지수를 측정하여 약물투여 전후의 좌심실 이완기능 및 혈액학적 변화를 통해 심기능에 미치는 영향을 관찰하였다.

결 과 :

A2로부터 단축의 최고 감속점 peak ((-)dpw/dt)과의 시간간격 ($A_2(-)dpw/dt$)은 변화가 없으며 장축의 최고 이완점 peak (dL/dt)와의 시간간격(A_2-dL/dt)은 치료후 의미있는 감소를 보였다(165.0 ± 44 VS 140.0 ± 23 msec, $p < 0.05$). 지역성 비균일성(Nonuniformity : (-)dpw/dt-dL/dt)의 시간간격은 치료후 감소하는 양상을 관찰할 수 있으며 (66.3 ± 49.3 vs 41.3 ± 30.0 msec, $p = 0.07$) 최고 확장기 초기 혈류 속도(E peak velocity)는 치료후 증가하고 최고 후기 혈류 속도는(A peak velocity)는 치료후 감소하였고 초기와 후기 혈류 속도의 비(E/A ratio) 역시 감소하였다(0.95 ± 0.4 vs 1.42 ± 0.6 $p < 0.05$).

결 론 :

승모판 혈류 속도 E/A ratio의 개선을 관찰할 수 있었고 여기에는 강압효과에 의한 후부하의 감소와 함께 심박수의 감소, 좌심실 후벽두께의 감소, 이완기 장축운동의 개선으로 인한 지역적 비균일성의 감소등이 요인으로 작용하고 있음을 살펴볼 수 있었다.

Reference

1) 최용석 · 김백수 · 전은석 · 박종훈 : 고혈압 환자

에서 심초음파를 이용한 확장기 초기 시간간격에 관한 연구. 순환기 22 : 261, 1992

2) 박종훈 · 전은석 · 구대회 · 최용석 · 김백수 : 비대칭성 중격비후 환자에서 심초음파로 관찰한 지역성 이완운동의 시간적 비균일성. 순환기 22 : 254, 1992

3) Park CH, Chow WH, Gibson DG : Phase differences between left ventricular wall motion and transmitral flow in man : evidence for involvement of ventricular restoring forces in normal rapid filling. Int J Cardiol 24 : 347, 1989

4) 김백수 · 박기남 · 광병수 · 최용석 · 전은석 · 박종훈 : 본태성 고혈압에서 Amlodipine의 강압 효과에 대한 임상적 고찰. 순환기 22 : 151, 1992

5) Oniki T, Hashimoto Y, Shimizu S, Kakata T, Yajima M, Numano F : Effects of increasing heart rate on Doppler indices of left ventricular performance in healthy men. Br Heart J 68 : 425, 1992

6) Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka : Left ventricular relaxation and left atrial pressure. Circulation 74 : 187, 1986

7) Dipette DJ, Frohlich ED : Cardiac involvement in hypertension. Am J Cardiol 61(16) 67H, 1988

8) Brutsaert DL, Rademaker FE, Sys SV : Triple control of relaxation : implication in cardiac disease. Circulation 69 : 190, 1984

9) 박종훈 · 전은석 · 구대회 : 좌심실장축운동의 기능적의의(I). 충남의대 잡지 17 : 365, 1990

10) 전은석 · 박기남 · 광병수 · 구대회 · 김백수 · 최용석 · 박종훈 · 임승평 · 이영 : 승모판막질환에서의 좌심실 장축운동의 기능적의의. 순환기 21 : 1174, 1991

11) 정연채 · 최용석 · 김백수 · 구대회 · 강원권 · 성인환 · 전은석 · 박종훈 : 확장성 심근증에서 승모판 운동과 승모판 혈류속도의 관찰. 순환기 20 : 325, 1990

12) 박종훈 · 이영 : 승모판질환 환자에서 승모판운동과 좌심실 후벽운동에 관한 고찰. 순환기 19 : 677, 1989

13) Spirito P, Barry JM : Influence of aging on Doppler echocardiographic indices of left ventricular diastolic function. Br Heart J 59 : 672, 1988