

## 고혈압 환자에서 24시간 활동 혈압을 이용한 Amlodipine의 효과 평가

지방공사 강남병원 내과

김성용 · 김안나 · 임선희 · 임용성 · 김영권 · 이계희 · 손 인 · 박성훈

= Abstract =

### Evaluation of the Effects of Amlodipine on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients

Seong Yong Kim, M.D., An Na Kim, M.D., Seon Hee Lim, M.D.,  
Yong Seong Lim, M.D., Young Kwon Kim, M.D., Kye Heui Lee, M.D.,  
In Son, M.D., Seong Hoon Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Kangnam General Hospital Public Corporation, Seoul, Korea*

**Background :** A clinical trial was performed to evaluate the antihypertensive efficacy and side effects of amlodipine, a new long-acting calcium antagonist, in patients with mild to moderate essential hypertension as measured by 24-h ambulatory blood pressure monitoring.

#### **Methods and Results :**

1) The study patients consisted of 4 men and 6 women, and the mean age was 51 years. Amlodipine monotherapy (5~10mg) was continued for 4 weeks, and blood pressure was measured by 24-h ambulatory blood pressure monitoring.

2) A smooth and sustained lowering of blood pressure was clearly achieved without affecting the circadian rhythm throughout dosing interval. The mean-pressure drop was 21.2/13.7mmHg after 4 weeks of amlodipine monotherapy.

3) The ambulatory pulse rate revealed virtually identical average hourly pulses during the recording period before and after amlodipine treatment.

4) All of the laboratory parameters including blood chemistry, glucose, lipid and electrolytes did not change significantly after 4 weeks of amlodipine monotherapy.

5) Amlodipine therapy resulted in minimal side effects that were well tolerated.

**Conclusion :** Once-daily amlodipine monotherapy with 5 to 10mg in controlling blood pressure throughout each 24-h cycle is effective and well tolerated in the patients with mild to moderate essential hypertension.

**KEY WORDS :** Amlodipine · Essential hypertension · Ambulatory blood pressure.

## 서 론

최근 여러 연구에서 심혈관 질환의 치료에 있어서 24시간 리듬의 중요성에 대한 기술이 있었다. 혈압은 정상적인 24시간 리듬이 있고 이것은 일반적으로 밤에 낮고 아침에 상승한다. 그러므로 효율적인 혈압 조절을 위해서 24시간 동안 치료적인 혈압 강하가 지속되어야 할 것이다.

Amlodipine은 dihydropyridine계열의 칼슘길항제로서 말초 혈관 및 관동맥의 평활근의 slow channel을 통한 칼슘의 세포내 유입을 억제하여 혈관 확장작용을 일으킴으로써 강압 및 항협심증 효과를 나타내는 약제이다.

종래에 사용되던 dihydropyridine계열의 칼슘길항제인 nifedipine은 비교적 짧은 반감기(4~12hr)로 인하여 하루 여러번의 투약의 불편함과 작용의 빠른 발현으로 혈관 확장과 관련된 부작용이 보고되었으나 amlodipine은 생체이용율이 높고, 반감기가 길어서 1일 1회 복용으로 혈압조절이 가능하므로 순응도(compliance)를 호전시킬수 있고, 작용의 점진적인 발현으로 혈관 확장과 관련된 부작용을 감소시킬수 있는 것으로 보고되고 있다.

저자들은 경증 및 중증도의 본태성 고혈압 환자들을 대상으로 amlodipine을 투여하고 24시간 활동 혈압 측정기를 이용하여 혈압의 강압 효과와 리듬의 변화 및 부작용 등을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

## 방 법

### 1. 대상환자

91년 12월부터 92년 8월까지 지방공사 강남병원 내과 외래에서 진료한 본태성 고혈압으로 판단되는 환자에서 투약 전 24시간 활동 혈압을 측정하여 수축기혈압이 140mmHg이상 또는 확장기혈압이 90mmHg 이상이 측정된 횟수의 50% 이상이며, 항고혈압 약물요법을 처음 시작하거나 적어도 2주이상 투약을 중지한 상태인 환자를 대상으로 하였다. 속발성 고혈압 환자, 중증의 고혈압, 약물과민반응의 병력이 있는 환자, 심부전이나 협심증등의 심장질환, 신장 및 간기능 장애자, 임신이나 수유의

가능성이 있는 환자 및 기타 전신질환이 있는 환자들은 대상환자에서 제외시켰다.

### 2. 시험약제 및 Ambulatory blood pressure monitor 기종

Amlodipine(Norvasc®) 5mg 단위약과 90207 Ambulatory blood pressure monitor(Space Labs Inc, Houston, Texas, USA)을 이용하였다.

### 3. 방 법

10명의 대상환자에서 문진 및 이학적 검사와 CBC, BUN/Cr, FBS, Cholesterol/Triglyceride, 뇨검사, 흉부 X-ray, 심전도, 심초음파와 24시간 활동 혈압을 측정된 후 amlodipine 5mg을 14일간 투여한 다음 문진과 24시간 활동 혈압을 이용하여 강압 효과 및 부작용을 평가하였고, 이때 수축기혈압이 140mmHg 이상 또는 확장기혈압이 90mmHg이상이 측정된 횟수의 50% 이상인 환자 6명에서는 amlodipine을 10mg으로 증량 투여하고 14일후 다시 24시간 활동 혈압을 측정하였다. 환자의 관찰은 매진료시 부작용 여부와 병용약 유무등에 대하여 파악하였다.

### 4. 결과의 분석

투약 전과 amlodipine의 각 용량 투여 후의 평균 매 시간 수축기, 확장기혈압, 평균 매시간 심박수와 혈압의 24시간 리듬의 변화를 알기 위해 낮(6~22시)과 밤(22~6시)의 평균 수축기, 확장기 혈압 및 평균 심박수를 Wilcoxon matched pairs signed rank test로 분석하여 P value가 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 통계자료는 평균±표준편차로 표시하였다.

## 결 과

### 1. 관찰 대상

대상환자 10예의 성별은 남자 4명, 여자 6명이었고, 평균 연령은 51세(38~64세)였다.

### 2. 강압 효과

투약 전 측정된 24시간 활동 혈압 결과에서의 각 시간별 평균 혈압의 변화는 Fig. 1과 같았다. 24시간 평균 수축기혈압이  $150.18 \pm 4.99$ mmHg, 확장기혈압  $99.55 \pm 4.25$ mmHg였으며 낮(6~22시)의

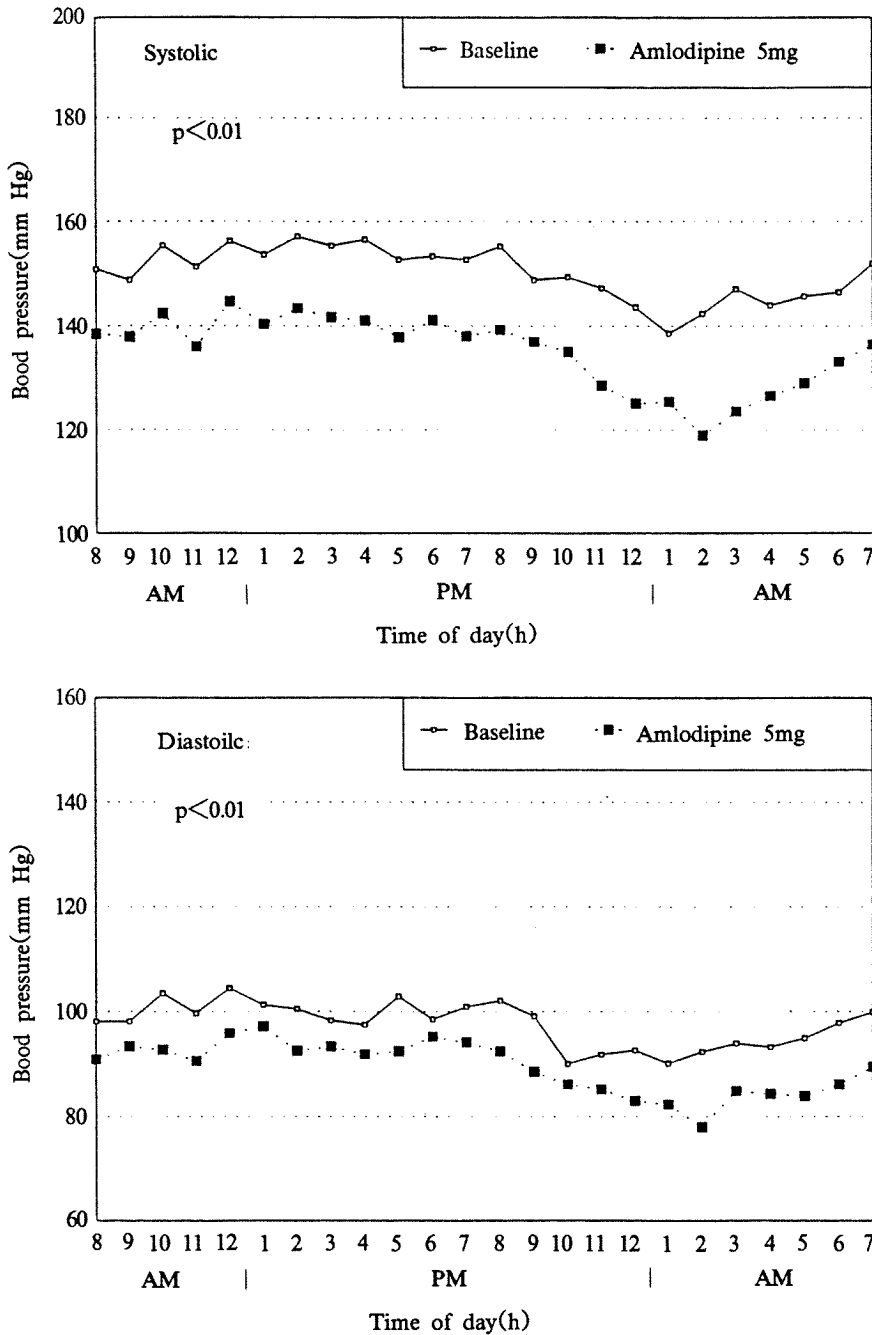


Fig. 1. Mean hourly systolic and diastolic blood pressure determined with 24-h ambulatory pressure monitor, comparing amlodipine 5mg with baseline measurements for 10 patients.

평균 수축기혈압이  $153.5 \pm 11.70 \text{ mmHg}$ , 평균 확장기혈압이  $100 \pm 8.46 \text{ mmHg}$ 이었고 밤(22~6시)에는 각  $144.1 \pm 12.63 \text{ mmHg}$ ,  $92.2 \pm 8.99 \text{ mmHg}$ 로 각각

통계적으로 유의하게( $p < 0.01$ ) 밤에 혈압이 낮았다 (Table 1, 2).

Amlodipine 5mg을 14일간 투여한 후 측정된 각

시간별 평균 혈압의 변화는 Fig.1과 같았다. 각 시간별 평균 혈압은 24시간 동안 전반적으로 강하되는 소견을 보여주었다.

5mg 투여 후 24시간 평균 수축기혈압은  $135.08 \pm 7.10$ mmHg, 평균 확장기혈압이  $89.33 \pm 4.50$ mmHg로 각각 투여 전보다 통계적으로 유의한( $p < 0.01$ ) 혈압 강하를 보였다(Table 1). 낮에는 평균 수축기혈압이  $139.8 \pm 11.71$ mmHg, 평균 확장기혈압이  $92.8 \pm 7.49$ mmHg로 투약 전과 비교하면 통계적으로 유의한( $p < 0.01$ ) 혈압강하를 보였고, 밤에도 평균 수축기혈압이  $126.1 \pm 10.16$ mmHg, 평균 확장기혈압이  $82.9 \pm 7.36$ mmHg로 투약 전보다 통계적으로 유의한( $p < 0.01$ ) 혈압 강하가 있었다.

대상환자 10명중 4명에서는 amlodipine 5mg투여로 만족스럽게 혈압이 강하되어 5mg으로 지속적인 치료를 하였고, 6명의 환자에서는 24시간 활동혈압 소견상 수축기혈압이 140mmHg이상 또는 확장기혈압이 90mmHg 이상이 측정된 횟수의 50% 이상이 되어 amlodipine을 10mg으로 14일간 증량투여한 후 24시간 활동 혈압을 측정하였다. 5mg으로 만족스런 반응을 보인 4명의 치료전 후 각 시간별 평균 혈압의 변화는 Fig.2와 같았다.

Amlodipine 10mg을 14일간 투여 후 측정된 평균 수축기혈압이  $131.8 \pm 7.08$ mmHg, 확장기혈압이  $86. \pm 5.78$ mmHg로(Table 1) 투약 전, amlodipine 5

mg투여 후와 비교하여 각각 통계적으로 유의한 혈압 강하를 보였다. 10mg으로 증량 투여한 6명 환자의 치료 전, amlodipine 5mg투여 후와 10mg 투여 후의 혈압 변화는 Fig. 3과 같았다.

치료 전과 Amlodipine 5mg 투여 후, 10mg 투여 후 맥박수의 변화는 Fig. 4와 같았다. 전반적으로 약간의 맥박수의 증가 경향을 보였으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 투약 중 특별히 인지할만한 부작용은 관찰되지 않았다.

대상환자 10명중 4명에서는 amlodipine 5mg으로 만족스런 혈압 강하의 효과를 보였고, 5명의 환자에서는 10mg으로 증량 투여 후 만족스런 혈압 강하의 효과를 보였다. 그러나 1명의 환자에서는 반응을 보이지 않아 captopril 제제로 약을 바꾸어 치료하였다.

### 3. 임상검사 소견

약물 투여 전 및 종료 후 임상검사 소견은 Table 3과 같았다. CBC, 뇨검사, 혈청 생화학검사 소견은 투약 전 후에 통계적인 차이가 없었고 그외 심전도 소견이나 흉부 X-선사진 소견에도 변화가 관찰되지 않았다.

## 고 안

혈압은 주로 오전 1~3시경에 최저 혈압을 보

Table 1. Change of blood bressure and heart rate with amlodipine monotherapy

	Mean systolic BP (mm Hg)	Mean diastolic BP (mm Hg)	Mean heart arte (mm Hg)
Baseline(n=10)	$150.2 \pm 5.0$	$97.5 \pm 4.3$	$74.8 \pm 5.0$
AMDP 5mg(n=10)	$135.1 \pm 7.1^*$	$89.3 \pm 4.5^*$	$76.5 \pm 8.4$
AMDP 5mg(n= 4)	$131.8 \pm 7.0$	$86.9 \pm 5.8$	$76.8 \pm 9.0$
AMDP 5mg(n= 6)	$137.3 \pm 7.0^*$	$91.0 \pm 3.3^*$	$77.1 \pm 7.1$
AMDP 10mg(n= 6)	$130.0 \pm 6.7^{**}$	$83.9 \pm 6.0^{**}$	$79.4 \pm 8.0$

Values are mean  $\pm$  standard deviation \* $p < 0.05$  vs baseline, \*\* $p < 0.05$  vs amlodipine 5mg

Table 2. Change of blood pressure during daytime and nighttime with amlodipine monotherapy

	Daytime mean systolic BP (mm Hg)	Nighttime mean systolic BP (mm Hg)	Daytime mean diastolic BP (mm Hg)	Nighttime mean diastolic BP (mm Hg)
Baseline (n=10)	$153.5 \pm 11.7$	$144.1 \pm 12.6\#$	$100.0 \pm 8.5$	$92.2 \pm 9.0^*$
Amlodipine 5mg (n=10)	$139.8 \pm 11.7^*$	$126.1 \pm 10.2^*, \#$	$92.8 \pm 7.5^*$	$92.2 \pm 7.4^*, \#$
Amlodipine 15mg (n=6)	$132.7 \pm 16.8^{**}$	$123.0 \pm 15.8^{**}, \#$	$87.0 \pm 10.7^{**}$	$77.0 \pm 7.9^{**}, \#$

Values are mean  $\pm$  standard debiation \* $p < 0.01$  vs baseline, \*\* $p < 0.01$  vs amlodipine 5mg

# $p < 0.01$  vs daytime. Daytime : AM 6-PM 10 Nighttime : PM 10-AM 6

이고, 오전 3~6시경에 서서히 혈압이 상승하다 오전 6~10시경에는 빠르게 혈압이 상승하여 한번의 정점에 이르고 그후 약간 혈압이 떨어지다 다시 오후 3~7시경 다시 정점에 도달후 혈압이 감소하여 최저 혈압에 이르는 리듬 변화를 보이고 맥박수도 유사한 리듬변화를 보이나 오전 3~6시

사이에 맥박 상승 소견이 없고, 오후 1시경에 한번의 정점만 보이는 것으로 보고되어 있다. 고혈압 진단 및 치료 효과 판정시 일반 혈압계로 한 두번의 혈압 측정으로 정확한 24시간 혈압의 정도와 변화를 알 수가 없고 또한 혈압 측정시 의사의 존재로 인한 환자가 갖는 부담으로 실제 혈압보다 과대

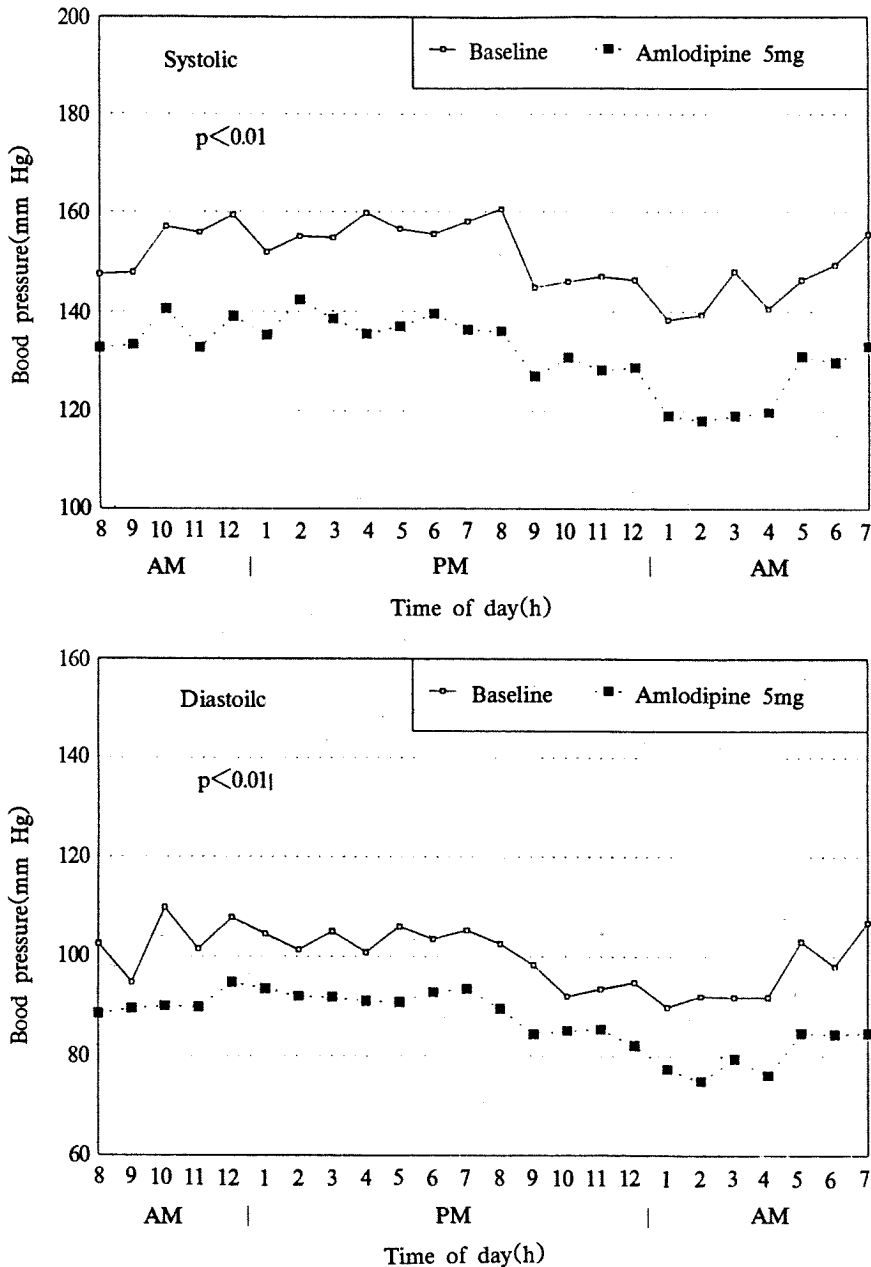


Fig. 2. Mean hourly systolic and diastolic blood pressure determined with 24-h ambulatory blood pressure monitor, comparing responded 4 patients on amlodipine 5mg with baseline measurements.

평가될 수 있는 것으로 보고되어 있다. 그러므로 진단시나 투약 후 강압 효과를 판정할때 일과적인 혈압 측정으로는 24시간동안 지속적인 강압 효과 유무를 판정할 수 없으므로 혈압의 진단 및 투약 후 효과 판정에 24시간 활동 혈압 측정이 바람직한

것으로 보고되고 있다<sup>12)</sup>. 본 연구에서도 이와 유사한 혈압과 맥박수의 리듬 변화를 관찰 할 수 있었다.

칼슘길항제는 1964년 Fleckenstein에 의해 발견 되었고, 1977년 Guazzi등에 의해 nifedipine이 현저한

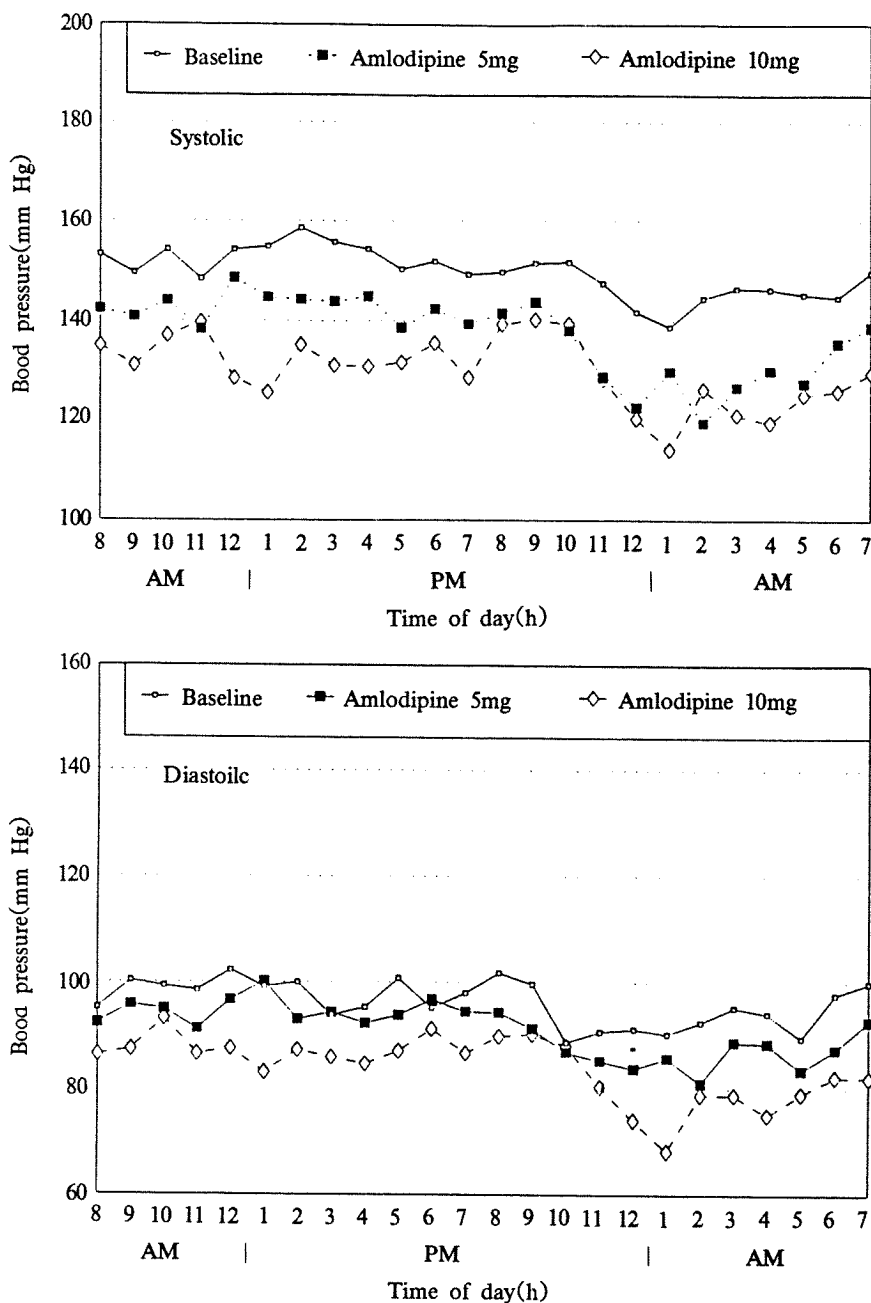


Fig. 3. Mean hourly systolic and diastolic blood pressure determined with 24-h ambulatory blood pressure monitor, comparing amlodipine 5mg, 10mg with baseline measurements for 6 patients.

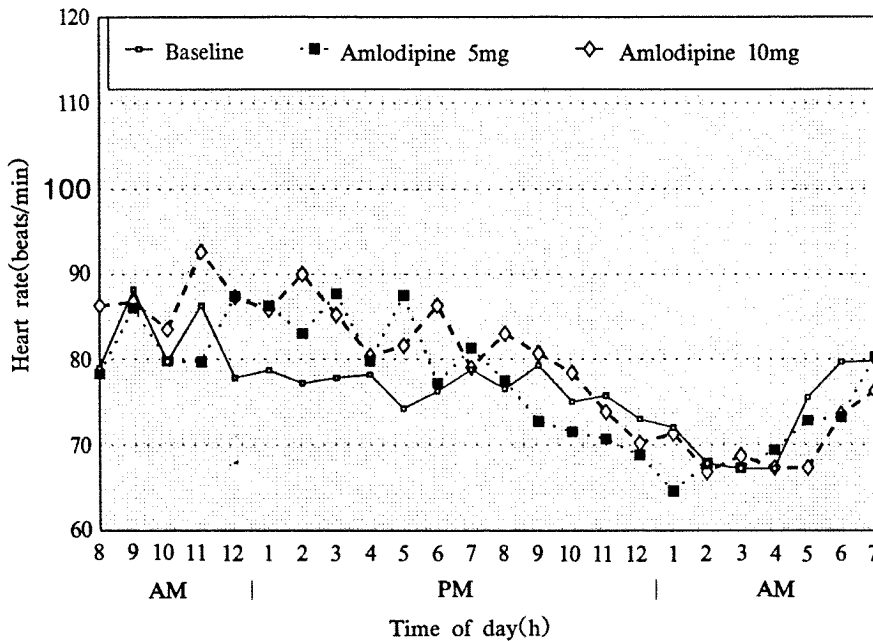


Fig. 4. Mean hourly heart rate determined with 24-h ambulatory blood pressure monitor, comparing amlodipine 5mg, 10mg with baseline measurements.

Table 3. Changes of hemogram, blood chemistry and electrolyte with amlodipine therapy

	Baseline	After 4 weeks
Hemoglobin(g/dl)	14.3 ± 2.1	13.5 ± 1.2
Hematocrit(%)	43 ± 5.7	40 ± 3.0
WBC×1,000	7.7 ± 2.9	6.4 ± 1.6
Creatinine(mg/dl)	1.25 ± 0.3	1.15 ± 0.2
Glucose(mg/dl)	100 ± 10.9	101.8 ± 13.6
AST(IU/L)	16.4 ± 9.6	19.9 ± 11.3
ALT(IU/L)	10.2 ± 8.3	10.7 ± 9.2
Alk.P(IU/L)	28.7 ± 18.3	29.6 ± 20.3
Potassium(mEq/L)	4.9 ± 0.5	4.3 ± 0.5
Cholestrol(mg/dl)	213.5 ± 33.5	211 ± 37.3
Triglyceride(mg/dl)	190.3 ± 90.9	134.5 ± 63.1
HDL(mg/dl)	41.2 ± 12	47.5 ± 14.1

Values are mean ± standard deviation AST : aspartate aminotransferase ALT : alanine aminotransferase Alk.P : alkaline phosphatase HDL : high density lipoprotein-cholesterol

강압 효과가 있다는 것을 보고한 후 오늘날 혈압 강하효과가 인정되어 사용 횟수가 증가하는 추세다<sup>5)</sup>. 주로 작용은 voltage-operated channels을 통한 심장과 혈관 평활근 세포내로의 칼슘 유입을 억

제하여 혈관을 확장시키므로 혈관 저항을 감소시키고, 심장의 수축력(inotropy), 박동수(chronotropy)와 변조기능(dromotropy)의 감소의 효과를 가지는 것으로 보고되어 있다. 화학적인 구조를 기초로하여 dihydropyridines계(nifedipine), phenylalkalamine계(verapamil)와 benzothiazepine계(diltiazem)등의 3가지 아군으로 분류되며 구조에 따라 심근과 혈관 기능에 나타나는 작용은 차이가 있다. 약역학적 작용의 차이를 보면 nifedipine은 주로 혈관 평활근에 작용하여 강압 효과를 보이고 verapamil은 심장의 박동수, 변조기능과 수축력 감소를 보이며 diltiazem은 대체로 두 약제의 중간 기능을 가진다. 이러한 작용과 적은 부작용으로 칼슘길항제는 부정맥, 협심증과 고혈압등의 치료에 일차적으로 널리 사용되는 약제이다. 그러나 이들은 생체이용율이 낮고 간에서의 일차적인 대사가 많으며 소실 반감기가 짧아 하루에 수회의 투약이 필요하고 그러므로 장기적인 치료에서 순응도(compliance)가 떨어지며 작용의 빠른 발현으로, 혈관확장으로 인한 경미한 두통, 안면홍조, 현기증, 부종, 심계항진등의 부작용이 보고되어 작용 시간이 길고 부작용이 적은 새로운 제 2세대 칼슘길항제가 연구 개발되었다<sup>8)</sup>.

Amlodipine은 dihydropyridines계 칼슘길항제로서 nifedipine과 유사한 구조를 가지고 있다. 그러나 nifedipine의 짧은 반감기(3~6시간)와 낮은 생체이용율(10~30%)에 비하여 amlodipine은 경구 투여후 소실 반감기가 36시간(35~50시간) 정도로 길고 서서히 작용하며, 경구 복용시 신속하고 완전하게 위장관에서 흡수되어 6~12시간 뒤 최고 혈중 농도에 도달하고 주로 95% 이상이 혈중 단백질과 결합한다. 경구 투약시 생체이용율도 64%로서 높아 1일 1회 요법으로 적당한 특성을 갖고있다<sup>11)</sup>. 또한 작용의 점진적인 발현으로 압반사(baroreflex)를 둔화시켜 혈압 강하시 경미한 빈맥만 초래된다. 약물의 신진대사는 주로 간에서 이루어지므로 간경화환자에서는 다른 환자에 비하여 같은 효과를 나타내는 용량이 감소하는 것으로 보고되며<sup>21)</sup>, 또한 나이에 영향을 받아 65세이상의 노인에서는 젊은이에 비하여 배설 반감기가 증가(52.2/36.6시간)되는 것으로 보고되어 있다<sup>15)</sup>. 그러나 신장질환환자에서는 용량 감소가 필요없는 것으로 보고된다. 또한 digoxin과 병용 투여시 digoxin농도에 영향을 미치지 않고 또한 cimetidine과 병용 투여시 amlodipine의 농도는 영향을 받지 않는 것으로 보고되어 있다<sup>21)</sup>. Amlodipine은 혈관을 확장시키므로 말초 저항을 감소시켜 후부하를 저하시키는 작용이외도 심장의 전기생리학적 지표와 좌심실 기능에는 영향을 주지않고 심박출량을 증가시키며 심근허혈환자에서는 심근으로의 산소 공급을 증가시켜 운동 능력을 개선시키는 효과도 보고되어 있다<sup>4, 21, 22)</sup>. 투약중 나타나는 부작용으로 경 중증도의 부종, 두통, 현기, 홍조, 오심과 피로감등이 있으나 정도가 경미하여 부작용으로 약을 끊는 경우는 1% 이하로 보고되어 있다<sup>20)</sup>.

Amlodipine을 이용하여 본태성 고혈압환자를 대상으로 항고혈압효과를 규명한 임상연구는 위약에 비해 강압 효과가 우수하다는 연구결과를 시발로 구미에서 많이 시행되었다. 영국에서 160명의 경증 및 중증도의 고혈압환자를 대상으로 시행된 verapamil(2.5~10mg q.d.)과 amlodipine (80~160mg b.i.d.)의 비교연구 결과 amlodipine군에서는 수축기/확장기혈압이 11.9/7.0mmHg, verapamil군에서는 7.7/4.6mmHg 하강하여 amlodipine 1일 1회 요법이 verapamil 1일 2회 요법보다 우수한 것으로 나타

났다<sup>28)</sup>. Rofman등은 본태성 고혈압환자 139명을 대상으로 가장 널리 사용되어지는 이뇨제의 하나인 hydrochlorothiazide(25~100mg q.d.)와 amlodipine (2.5~10mg q.d.)을 비교연구한 결과 강압 효과는 거의 대등하였고 치료와 관련된 부작용은 amlodipine군이 약간 많았으나, 저칼륨혈증, 고요산혈증 등의 검사소견의 이상은 hydrochlorothiazide군에서 많았다<sup>18, 19)</sup>. 그외 Frishman등에 의한 125명의 경증 및 중증도의 고혈압환자를 대상으로 베타 아드레너직 수용차단제인 atenolol(50~100mg q.d.)과 amlodipine(5~10mg q.d.)을 비교연구한 결과, 8주간 치료 후 확장기혈압이 90mmHg이하로 감소한 경우를 유의한 강압효과가 있다고 정의할시, atenolol군에서 65%, amlodipine군에서는 61%의 강압 효과를 보여 대등한 성적이었고, 서맥이나 금단증상등의 부작용은 amlodipine이 적었다<sup>14)</sup>.

본 연구에서는 경증 및 중증도의 본태성 고혈압환자 10예를 대상으로 amlodipine을 4주간 투여하여 투약 전, 투약 2주 후와 투약 4주 후에 24시간 활동 혈압을 측정하여 Table 1과 같은 강압효과를 얻었으며 또한 강압 효과가 24시간동안 지속되는 것을 알수있었다. 4주말에는 평균 21.2/13.7mmHg의 혈압 강하가 관찰되었고 9예에서 만족스런 혈압 강하의 효과를 얻을 수 있었다.

투약중 인지할만한 부작용은 관찰되지 않았다. 향후 장기적인 치료 효과 및 부작용에 대한 타 약제와의 비교연구가 필요할 것으로 생각된다

## 요 약

### 연구배경 :

본태성 고혈압환자에게 amlodipine을 단독 투여하고 24시간 활동 혈압을 측정하여 하루 동안의 지속적인 강압 효과 유무와 부작용을 조사하고자 하였다.

### 방 법 :

91년 12월부터 92년 8월까지 지방공사 강남병원 내과에서 진료한 본태성 고혈압환자로 투약 전 24시간 활동 혈압 측정상 수축기혈압이 140mmHg 이상 또는 확장기혈압이 90mmHg이상이 측정된 횟수의 50% 이상인 10명의 환자를 대상으로 amlodipine 5~10mg을 1일 1회 4주간 단독 투여하여

다음과 같은 결과를 얻었다.

#### 결 과 :

1) 대상환자 10예의 성별은 남자 4명, 여자 6명이었고, 평균연령은 51세였다.

2) 투약 전 측정된 24시간 평균 혈압이 150.2/97.6 mmHg에서 amlodipine 5mg을 2주 투여 후 135.1/89.3mmHg로 유의하게 감소하였고 10mg으로 2주 증량 투여한 6명의 환자에서는 130.0/83.9mmHg로 유의한 강압 효과를 보였으며 강압 효과는 24시간동안 지속되었다.

3) 4주말까지의 amlodipine 투여 용량은 5mg 투여군이 4예, 10mg 투여군이 6예였고 amlodipine투여에 따른 맥박수의 변화는 전반적으로 약간 증가하는 경향이었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

4) 임상검사 소견상 약물 투여 전과 후의 통계적으로 유의한 차이 없었고, 투약중 특이한 부작용도 관찰되지 않았다.

#### 결 론 :

이상의 결과로 경증 및 중등도의 본태성 고혈압환자에서 amlodipine 단독 요법으로 24시간동안 지속적인 강압 효과를 얻을수 있고, 장기적인 치료 효과 및 부작용에 대해서는 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다

### References

- 1) 권혁문 · 김현성 · 장양수 · 임상욱 · 신은택 · 김경철 : *Amlodipine*의 강압효과에 관한 연구. 순환기 제 21 권 제 6 호 : 1225-1230, 19991
- 2) 김백수 · 박기남 · 광병수 · 최용석 · 전은석 · 박종훈 : 본태성 고혈압에서 *Amlodipine*(Norvasc)의 강압효과에 관한 연구. 순환기 제 22 권 제 1 호 : 151-159, 1992
- 3) 박성욱 · 두영철 · 김원호 · 송재관 · 김재중 · 박승정 · 이종구 : 경증 및 중등도 본태성고혈압환자에서의 *Amlodipine* 단독요법. 순환기 제 22 권 제 5 호 : 852-857, 1992
- 4) Hogg KJ, Hornung RS, et al : *Pharmacodynamics of amlodipine : hemodynamic effects and antianginal efficacy after atrial pacing*. *Am Heart J* 118 : 1107, 1989
- 5) Fleckenstein A : *History of calcium antagonist*. *Cir*

*Res* 52(Suppl 11) : 1-16, 1983

- 6) Fox K, Mulcahy D, Keegan J, Wright C : *Circadian patterns of myocardial ischemia*. *Am Heart J* 118 : 1084, 1989
- 7) Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Van de Lindt J, et al : *Nifedipine : Kinetics and dynamics in healthy subjects*. *Clin Pharmacol Ther* 35 : 742, 1984
- 8) John L Reid, Peter A Meredith, Richard Donnelly, and Henry L Elliott : *Pharmacokinetics of Calcium Antagonists*. *J Cardiovas Pharmacol* 12 : S22-26, 1988
- 9) Frishman WH, Stroh JA, Greenberg SM, et al : *Calcium-Channel blockers in systemic hypertension*. *Med Clin North Am* 72 : 449, 1988
- 10) Andrew P Selwyn, Khether Raby, Alan Yeung, Peter Ganz : *Circadian Rhythms and Coronary Events : Implications for Therapy*. *Cardiology* 80 (Suppl 1) : 23-25, 1992
- 11) Darrell R. Abernethy : *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Amlodipine*. *Cardiology* 80(suppl 1) : 31-36, 1992
- 12) G Mancina, G Parati, F Albin, A Villani : *Circadian Blood pressure Variation and Their Impact on Disease*. *J of Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S 11-17, 1988
- 13) Perloff D, Sokolow M, Cowan R : *The prognostic value of ambulatory blood pressures*. *J Am Med Assoc* 249 : 2792-8, 1983
- 14) Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, Johnson BF, Reeves RL, Wombolt : *A Randomized Placebo-Controlled Comparison of Amlodipine and Atenolol in Mild to Moderate Systemic Hypertension*. *J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S103-106, 1988
- 15) HL Elliott, PA Meredith, JL Reid, JK Faulkner : *A Comparison of the Disposition of Single Oral Doses of Amlodipine in Young and Elderly Subjects*. *J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S64-66, 1988
- 16) William J Mroczek, James F Burris, Kent S Allenby : *A Double-Blind Evaluation of the Effect of Amlodipine on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients*. *J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S79-84, 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 Hydrochlorothiazide in Patients with Essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S94-97, 1988
- 19) Burrus 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) : S98-102, 1988
- 20) Ian Osterloh : *The safety of amlodipine. Am Heart J* 118 : 1114-1120, 1989
- 21) Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG : *Pharmacologic Profile of Amlodipine. Am J Cardiol* 64 : 10I-20I, 1989
- 22) Fleckenstein A, Frey M, Zorn J, Fleckenstein-Grohn G : *Amlodipine, a New 1, 4-Dihydropyridine Calcium Antagonist with a Particularly Strong Antihypertensive Profile. Am J Cardiol* 64 : 21I-34I, 1989
- 23) Dunlap ED, Plowden JS, Lathrop DA, Millard RW : *Hemodynamic and Electrophysiologic Effects of Amlodipine, a New Calcium Channel Block. Am J Cardiol* 64 : 71I-77I, 1989
- 24) Waeber B, Borges ET, Christeler P et al : *Amlodipine Compared to Nitredipine in Hypertensive Patients : The effects on Tolerant in Relationship to the Onset of Action. Cardiol* 80(Suppl 1) : 46-53, 1992
- 25) Raftery EB : *Circadian variation in blood pressure : considerations for therapy. Postgrad Med J* 67(Suppl 5) : S(-14, 1991
- 26) Opie LH : *Profiles of calcium antagonists in cardiovascular disease with special reference to second-generation agents and amlodipine. Postgrad Med J* 67(Suppl 5) : S2-8, 1991
- 27) Vetovec GW, Dailey S, Kay G, Epstein A, Plumb V : *Haemodynamic and electrophysiological effects of amlodipine, a new long-acting calcium antagonist. Postgrad Med J* 67(Suppl 5) : S60-61, 1991
- 28) 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) : S89-93, 1988