

# 본태성 고혈압 환자에서 캄실산 암로디핀(Amlodipine Camsylate, Amodipin<sup>TM</sup>)의 유효성 및 안전성

가천의과대학 길병원 심장내과학교실,<sup>1</sup> 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 심장내과학교실,<sup>2</sup> 고려대학교 의과대학 구로병원 심장내과학교실,<sup>3</sup> 국민건강관리공단 일산병원 심장내과,<sup>4</sup> 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 심장내과학교실,<sup>5</sup> 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과학교실,<sup>6</sup> 순천향대학교 의과대학 중앙의료원 심장내과학교실<sup>7</sup>

신익균<sup>1</sup> · 정욱성<sup>2</sup> · 서홍석<sup>3</sup> · 양주영<sup>4</sup> · 박정배<sup>5</sup> · 김재중<sup>6</sup> · 온영근<sup>7</sup>

## Efficacy and Safety of Amlodipine Camsylate(Amodipin<sup>TM</sup>) for Treatment of Essential Hypertension

Eak-Kyun Shin, M.D.<sup>1</sup>, Wook-Sung Chung, M.D.<sup>2</sup>, Hong-Seok Seo, M.D.<sup>3</sup>, Ju-Young Yang, M.D.<sup>4</sup>, Jung-Bae Park, M.D.<sup>5</sup>, Jae-Joong Kim, M.D.<sup>6</sup> and Young-Keun On, M.D.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Division of Cardiology, Gil Medical Center, Gachon Medical School, Incheon,

<sup>2</sup>Division of Cardiology, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University, Seoul,

<sup>3</sup>Division of Cardiology, Korea University College of Medicine, Guro Hospital, Seoul,

<sup>4</sup>Division of Cardiology, Nation Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Ilsan,

<sup>5</sup>Division of Cardiology, College of Medicine, University of Sungkyunkwan, Seoul,

<sup>6</sup>Division of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul,

<sup>7</sup>Division of Cardiology, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

### ABSTRACT

**Background and Objectives** : Amlodipine camsylate (Amodipin<sup>TM</sup>), a newly developed amlodipine formulation, has similar physical properties and pharmacokinetic equivalency to that of the conventional formulation (amlodipine besylate, Norvasc®). **Subjects and Methods** : This prospective, randomized, double-blind, parallel designed, multicenter study was conducted at a total of 7 sites. 95 patients with mild to moderate essential hypertension were enrolled. Following the 2 week administration of a placebo, the patients received 5 mg of amlodipine once a day for a total of 8 weeks. If either the blood pressure was  $\geq 140/90$  mmHg or the sitting diastolic blood pressure had not decreased by  $\geq 10$  mmHg from those at the baseline after 4 weeks of treatment, the dose of amlodipine was increased to 10 mg. The blood pressure was measured twice every 4 weeks and mean value recorded. **Results** : The diastolic and systolic blood pressures were significantly decreased with both amlodipine camsylate (baseline DBP:  $97.4 \pm 5.8$  mmHg, 8<sup>th</sup> week DBP:  $84.1 \pm 8.8$  mmHg, mean differences:  $-13.3 \pm 7.4$ ) and amlodipine besylate (baseline DBP:  $95.9 \pm 5.9$  mmHg, 8<sup>th</sup> week DBP:  $83.2 \pm 9.2$  mmHg, mean differences:  $-12.4 \pm 8.3$ ). The incidence of drug related adverse events was similar in both groups. **Conclusion** : This study suggests that once-a-day monotherapy of amlodipine camsylate is effective for the control of blood pressure in patients with essential hypertension, without significant adverse events. (Korean Circulation J 2005;35:247-252)

**KEY WORDS** : Antihypertensive agents ; Calcium channel blockers ; Blood pressure.

논문접수일 : 2004년 11월 10일

수정논문접수일 : 2005년 1월 5일

심사완료일 : 2005년 2월 7일

교신저자 : 신익균, 405-760 인천광역시 남동구 구월동 1198 가천의과대학 길병원 심장내과학교실

전화 : (032) 460-3046, 3674 · 전송 : (032) 460-3117 · E-mail : ekshin@ghil.com

## 서 론

고혈압은 심혈관 질환의 가장 흔한 위험 인자로, 심혈관 질환의 발생 위험도와는 관계는 연속적이고, 일관적이며 다른 위험인자들과 독립적인 것으로 알려져 있다. 동맥 경화성 심혈관 질환의 35%가 고혈압과 직접적으로 연관성이 있는 것으로 이미 밝혀져 있고 이러한 심혈관 질환의 발생률은 혈압이 높을수록 증가하므로 혈압 조절은 심혈관 질환의 예방에 중요한 요소가 된다.

고혈압 치료제로 널리 사용되고 있는 칼슘 통로 차단제는 강력한 강압 작용으로 혈압 조절에 중요한 역할을 담당해 왔다. 특히 최근에 개발된 3세대 칼슘 통로 차단제는 2세대 제제의 특성에 지질친화성이 추가됨으로써 강압효과가 서서히 나타나고 작용시간이 아주 길어 1일 1회 투여로 효과적이며 교감신경의 활성화가 없기 때문에 속효성 제제에서 나타났던 부작용이 적고 내성이 좋다.<sup>1)</sup> 아로디핀은 지질친화성을 가진 3세대 서방형 dihydropyridine 계열의 대표적 칼슘 통로 차단제로서 긴 반감기로 인해 완만한 혈압 강하 효과를 나타내고 기립성 저혈압이나 빈맥 등의 부작용 없이 우수한 강압효과를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 현재 사용되고 있는 아로디핀 제제인 베실산 아로디핀(amlodipine besylate, Norvasc<sup>®</sup>)은 투여가 간편하고(1일 1회 투여, 혈중반감기 36시간) 정도 및 중등도 고혈압에 대하여 안정적인 강압 유지효과를 나타내는 것으로 입증되었으며,<sup>3)4)</sup> 속효성 칼슘 통로 차단제 투여시 초기에 나타나는 심계항진, 홍조, 두통, 기립성 저혈압 등의 부작용을 피할 수 있다는 장점이 있다.<sup>5)6)</sup> 최근 한미약품에서 개발된 캄실산 아로디핀(amlodipine camsylate, Amodipin<sup>™</sup>)은 베실산 아로디핀과 약효를 나타내는 활성성분인 아로디핀 부분은 동일하나 기존의 베실산 대신 캄실산을 사용한 약으로 전 임상시험<sup>7)</sup> 및 1상 임상시험을<sup>8)</sup> 통하여 효과면에서 베실산 아로디핀과 동등한 것으로 확인되었다. 이에 본 연구는 캄실산 아로디핀의 혈압 강하 효과와 안전성을 임상시험을 통해 베실산 아로디핀과 비교, 평가하기 위하여 고안되었다.

## 대상 및 방법

### 대 상

2003년 9월부터 2004년 1월까지 가천의대 길병원, 가톨릭의대 성모병원, 고려의대 구로병원, 국민건강보험공단 일산병원, 성균관의대 삼성제일병원, 울산의대 서울아산병원, 순천향 의대 중앙의료원에서 본태성 고혈압으로 진단된 20세 이상의 환자 중 2회 측정된 좌위 확장기 혈압의 평균치

가 90 mmHg 이상이고 110 mmHg 미만인 정도 내지 중등도 고혈압을 가진 환자 95명을 대상으로 하였다. 이들 중 최고치와 최저치 혈압의 차이가 수축기 혈압이 20 mmHg 이상이거나 확장기 혈압이 10 mmHg 이상인 환자, 수축기 혈압이 200 mmHg 이상인 환자, 이차성 고혈압, 신동맥 경화증, 동기능 부전 증후군, 동방차단, 중증의 서맥(분당 50회 미만), 악성 부정맥, 방실 차단(2도 또는 3도), 심근경색, 불안정형 협심증, 울혈성 심부전, 신장질환, 간질환이 있는 환자, 3개월 이내에 뇌졸중의 병력이 있는 환자, 알코올 또는 약물 남용환자, 임신 또는 수유중인 환자, dihydropyridine계 약물에 과민증 병력이 있는 환자, 간효소(ALT/AST) 수치가 정상범위 한계치의 2배가 넘는 환자, 조절이 안되는 당뇨병, 당뇨병성 케톤산증, 대사성산증이 있는 환자와 그 외 연구자가 본 연구에 영향을 미칠 수 있는 요소를 가졌다고 판단되는 환자는 본 시험에서 제외하였다. 이 연구는 각 병원 임상 시험 위원회의 승인을 받은 후에 시행하였고, 피험자들은 참여 전 모두 본 시험의 내용 및 발생 가능한 부작용 등에 대해 충분한 설명을 듣고 서면 동의한 후에 본 연구에 참여 하였다.

### 약물 투여 방법

본 연구에서는 무작위로 배정된 두 군에 8주간 시험약인 캄실산 아로디핀과 베실산 아로디핀을 투여하여 각 군간에 혈압강하효과와 이상반응을 비교함으로써 약물의 유효성 및 안전성을 평가하였다.

투여방법은 크게 제거기(wash out period), 위약 투여기(placebo period), 치료기(treatment period)로 나누어 제거기는 기존에 투여 받고 있던 모든 항고혈압제의 효과를 제거하기 위해 1주일 동안 투여 받고 있던 항고혈압제의 투여를 중지하도록 하고 위약 투여기는 위약을 1일 1회 1정을 2주간 투여하였다. 새로 진단된 고혈압 환자나 기존에 치료를 받지 않은 환자의 경우는 바로 위약을 투여하였다. 항고혈압제 투여를 중지한 후 제거기 시기를 마친 환자의 경우 대상 환자로서의 적합성을 재평가하기 위해 위약 투약 전에 혈압을 다시 측정하여 조건에 부합할 경우에 임상 실험을 계속할 수 있도록 하였다. 아울러 제거기에 이상반응이 나타나는지 확인하였다.

2주간의 위약 투여 후 첫 4주 동안은 캄실산 아로디핀과 베실산 아로디핀 5 mg을 각군의 환자를 대상으로 1일 1회 투여하였으며, 4주 투여 후 충분한 강압효과(혈압 <140/90 mmHg 또는 좌위 확장기 혈압이 10 mmHg 이상 감소)가 있는 경우에는 같은 용량을 4주간 계속 투여하였고 강압효과가 불충분한 경우에는 각각의 약을 10 mg으로 증량하여

나머지 4주간 투여하였다.

시험 기간 동안 시험약의 유효성 및 안전성 평가에 영향을 미칠 수 있는 다른 항고혈압 제제(이노제, 베타차단제, 칼슘 통로 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 II 길항제 등)나 기타 강압효과에 영향을 미친다고 생각되는 약물의 병용 투여를 금지하였다.

### 각종 검사

시험 시작 전과 약제 투여가 종료된 시점에서 모든 환자마다 충분한 문진 및 혈압과 심박수를 비롯한 전반적인 신체학적 검사, 심전도 및 흉부 방사선 검사를 실시 하였고 신체학적 검사는 매 방문 시마다 실시하였다. 일반 임상병리검사는 혈액학적 검사로 적혈구, 백혈구 및 혈소판 수, 백혈구 분획, 혈색소, 헤마토크릿을 측정하였고 생화학적 검사(alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, creatine phosphokinase, total protein, albumin, total bilirubin, BUN, glucose, creatinine, uric acid, electrolyte, calcium, phosphate, total cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride) 및 요검사(protein, glucose, 침사)를 위약 투여 전, 치료 4주째, 치료 종료 후에 실시하였다. 또한 치료 종료 시 비정상적 소견을 보인 환자의 경우 추후 관찰기간(시험 종료 후 2주 이내)에 다시 검사를 실시하였다.

### 평가 방법

혈압의 중증도 판정은 JNC VI를 기준으로 하였다. 혈압 강하 효과의 평가는 위약 투여 종료 시 측정된 2회의 좌위 확장기 및 수축기 혈압 평균치를 기준으로 하여 치료 종료 시 측정된 2회의 좌위 확장기 및 수축기 혈압 평균치와의 차이를 기초로 판정하였는데 좌위 확장기 혈압의 변화를 1차 평가변수로, 좌위 수축기 혈압의 변화를 2차 평가변수로 정하여 각 치료군 별로 유효성을 평가하였다.

안전성 평가는 이상 증상이나 징후가 위약 투여기에 보이지 않다가 치료기에 새로 나타나거나 위약 투여기에 미약하게 나타났다가 치료기에 악화되는 경우, 그리고 약제에 의한 것 외에 뚜렷한 다른 이유 없이 나타나는 모든 증상을 부작용으로 간주하였다. 임상검사 소견 각 항목에 관해서 위약 투여기의 결과와 시험 종료 후에 측정된 결과를 비교하여 임상검사수치가 유의하게 변화한 경우 역시 부작용으로 간주하였다.

### 자료 분석 및 통계

혈압, 심박수, 일반 임상 검사치들의 자료에 대하여 pai-

red t-test를 이용하여 치료 전과 치료 후를 비교하였고 유의성 여부는 p 값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 대상 환자의 임상적 특징

본 임상 시험에 참여한 대상자는 총 95명으로 각 시험기 관별로 균형 있게 배정되었다. 캄실산 아로디핀 투여군에 47명, 베실산 아로디핀 투여군에 48명이 배정되어 각각 42명씩 총 84명이 시험을 완료하였고 11명이 중도 탈락하였다. 탈락한 환자는 캄실산 아로디핀 투여군에서 선정기준에 맞지 않았던 경우가 1명, 동의 철회가 2명, 병용금지약물을 투여했던 경우가 2명이었고 베실산 아로디핀 투여군에서 선정기준에 맞지 않았던 경우가 1명, 동의 철회가 3명, 이상반응이 1명 그리고 병용금지약물을 투여했던 경우가 1명이었다. 성별은 캄실산 아로디핀 군에 남자 23명(54.8%), 베실산 아로디핀 군에 남자 24명(57.1%)으로 양군간 유의한 차이는 없었고 평균 연령도 각각  $52.3 \pm 9.9$ 세,  $54.0 \pm 9.5$ 세로 역시 양군간의 유의한 차이 없었으며 평균 신장과 체중도 양군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 좌위 확장기 혈압과 수축기 혈압은 양군간에 유의한 차이가 없었고 맥박수도 차이가 없었다(Table 1).

### 유효성

대상 환자 84명에 대한 강압효과를 보면 캄실산 아로디핀 군에서 좌위 확장기 혈압이 투약 전  $97.1 \pm 5.8$  mmHg에서 8주 투약 후  $84.1 \pm 8.8$  mmHg로 평균  $13.3 \pm 7.4$  mmHg 감소하여 통계적으로 유의한 소견을 보였다( $p < 0.05$ ). 그리고 베실산 아로디핀 군에서도 좌위 확장기 혈압이 투약 전  $95.9 \pm 5.9$  mmHg에서 8주 투약 후  $83.2 \pm 9.2$  mmHg로 평균  $12.4 \pm 8.3$  mmHg 감소하여 역시 통계적으로 유의한 소

**Table 1.** Baseline clinical characteristics, blood pressure and heart rate

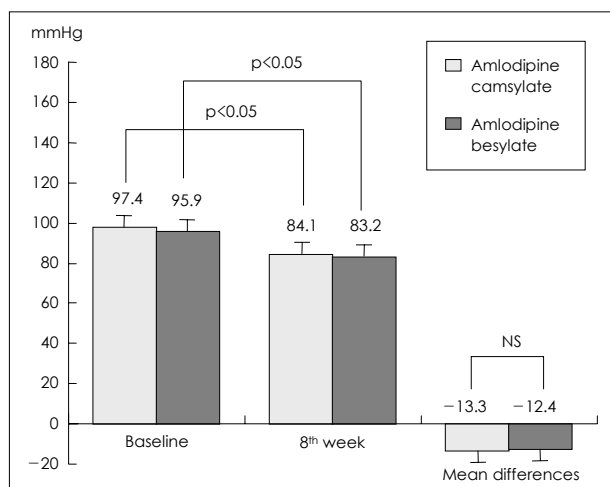
	Amlodipine camsylate (n=42)	Amlodipine besylate (n=42)
Sex		
Male	23 (49.5%)	24 (50.5%)
Age (yrs)	$52.3 \pm 9.9$	$54.0 \pm 9.5$
Height (cm)	$162.2 \pm 8.2$	$163.4 \pm 8.1$
Weight (kg)	$65.2 \pm 9.1$	$67.1 \pm 11.1$
Diastolic BP (mmHg)	$97.4 \pm 5.8$	$95.9 \pm 5.9$
Systolic BP (mmHg)	$146.9 \pm 12.9$	$147.8 \pm 14.1$
Heart rate (BPM)	$73.8 \pm 8.2$	$71.9 \pm 8.1$

BP: blood pressure, BPM: beats per minute

**Table 2.** Changes of blood pressure after treatment

	Amlodipine camsylate (n=42)	Amlodipine besylate (n=42)	p
Diastolic BP (mmHg)			
Baseline	97.4±5.8	95.9±5.9	NS
8 <sup>th</sup> week	84.1±8.8	83.2±9.2	NS
Mean differences	-13.3±7.4	-12.4±8.3	NS
Systolic BP (mmHg)			
Baseline	146.9±12.9	147.8±14.1	NS
8 <sup>th</sup> week	129.2±12.5	129.5±10.7	NS
Mean differences	-17.8±11.5	-18.4±13.1	NS

BP: blood pressure

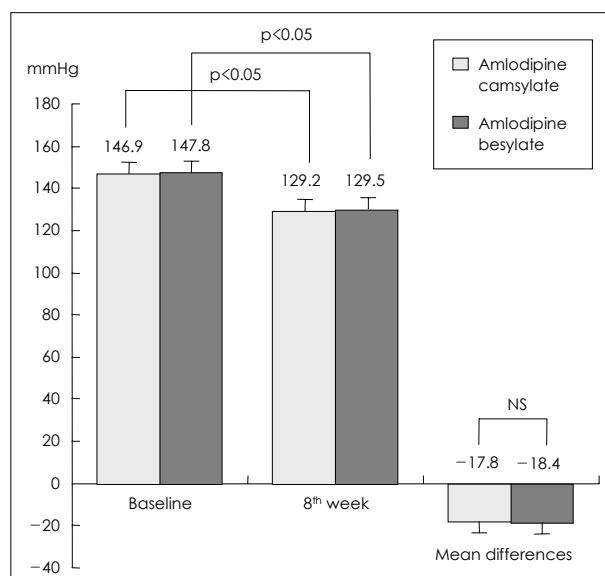
**Fig. 1.** Changes of diastolic blood pressure after treatment. NS: non-significant.

견을 보였으나( $p<0.05$ ), 감소 정도에 대해서는 양군간에 유의한 차이는 없었다(Table 2)(Fig. 1).

좌위 수축기 혈압에 대한 강압효과를 보면 캄실산 암로디핀 군에서 투약 전 투약 후 146.9±12.9 mmHg에서 8주 투약 후 129.2±12.5 mmHg로 평균 17.8±11.5 mmHg 감소하여 통계적으로 유의한 소견을 보였고( $p<0.05$ ) 베실산 암로디핀 군에서도 투약 전 147.8±14.1 mmHg에서 8주 투약 후 129.5±10.7 mmHg로 평균 18.4±13.1 mmHg 감소하여 역시 통계적으로 유의한 소견을 보였으나( $p<0.05$ ). 역시 감소 정도에 대해서는 양군간에 유의한 차이는 없었다(Table 2)(Fig. 2).

## 안전성

안전성을 평가할 수 있는 피험자는 임상시험에 등록되어 한 번이라도 시험약을 투여 받은 피험자로서 총 95명이었다. 이상반응은 전체 피험자 95명 중 31명에서 67건이 발생하여 캄실산 암로디핀 투여군에서 16명에 26건이 발현하였으며 베실산 암로디핀 투여군에서 15명에 41건이 발현하였다.

**Fig. 2.** Changes of systolic blood pressure after treatment. NS: non-significant.**Table 3.** Summary of adverse events related drug

Adverse events	Amlodipine camsylate (n=47)	Amlodipine besylate (n=48)
Headache	2	1
Dizziness	2	0
Cough	1	1
Edema	1	1
Palpitation	0	1
Elevated liver enzyme	0	1
Skin rash	1	1
Total	7	6

주요 이상 반응으로는 두통, 기침, 심계항진, 부종, 인후통, 변비, 소화 불량 등을 호소하였다. 전체 이상반응 중 시험약과의 관련성이 있다고 판단이 된 이상반응은 캄실산 암로디핀 투여군이 3명의 환자(6.4%)에서 7건, 베실산 암로디핀 투여군이 3명의 환자(6.3%)에서 6건으로 총 6명의 환자에서 13건이 있었으나 대부분 경미하였고 발생률에 있어 두 군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 3). 그러나 베실산 암로디핀 군 환자 중 B형 간염 보균자인 환자 1명에서 약물 투여 7주 후 AST, ALT수치가 정상 상한치의 2배 이상 상승하였다가 약 투여 중단 후 정상으로 회복하였다.

## 고 찰

본 연구는 캄실산 암로디핀을 이용한 최초의 3상 임상 시험으로, 경도 및 중등도의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 이미 효능이 알려져 있는 베실산 암로디핀의 혈압 강하 효과와 안전성을 비교 평가해 본 결과 캄실산 암로디핀은 베

실산 암로디핀과 동등한 좌위 확장기 혈압 강하 효과를 나타냈으며, 이러한 강압 효과는 각 투여군에서 모두 통계적으로 유의하게 나타났다. 또한 캄실산 암로디핀은 수축기 혈압에서도 베실산 암로디핀과 동등한 효과를 나타냈으며 통계적으로 유의한 강압효과를 나타냈다. 이러한 캄실산 암로디핀과 베실산 암로디핀의 작용과 효과는 동물실험을 통한 전임상 시험과 1상 임상 시험을 통해 동등한 것으로 이미 밝혀졌는데 김 등<sup>7)</sup>은 쥐에서 적출한 대동맥과 고혈압 쥐를 대상으로 캄실산 암로디핀과 베실산 암로디핀의 효과를 비교한 연구에서 캄실산 암로디핀이 베실산 암로디핀과 유사한 양상으로 혈관 이완작용 효과를 보임을 확인하였고 혈압 강하에 대한 효과도 비슷한 것으로 보고하였다. 또한 박 등<sup>8)</sup>은 건강한 한국인 남성 18명을 대상으로 캄실산 암로디핀과 베실산 암로디핀 투여 후 약동학적, 약력학적 계수 측정 및 안전성 여부를 확인하였는데 각각의 약물 5 mg 투여 후 측정된 혈압은 양군에서 투여 전에 비해 유의하게 감소하였고 안전성 여부 확인을 위해 실시한 신체학적 검사, 생화학적 검사, 혈액학적 검사 및 심전도 검사에 이상은 양군 모두에서 관찰되지 않았으며 임상적으로도 이상 반응이 관찰되지 않았다. 약물 투여 후 측정된 약동학적, 약력학적 계수는 양군간에 차이가 없는 것으로 보고 하여 두 약물의 약물학적 특징이 비슷한 것으로 보고 하였다.

수축기 혈압은 확장기 혈압과 관련된 위험성과는 또 다른 독립적 위험요소로 작용하는데 수축기 혈압의 상승은 뇌졸중, 관상동맥 질환, 심부전과 신부전, 사망률과 관련된 모든 요인과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려지고 있다.<sup>9)10)</sup> 본 연구에서 나타난 수축기 혈압에 대한 캄실산 암로디핀의 강압 효과는 지금까지 다양한 연구들을 통해서 제시되고 있는 암로디핀의 뇌졸중 위험 감소,<sup>11)</sup> 심장질환 위험성 억제,<sup>12-14)</sup> 동맥경화와 관련된 내피세포 기능 이상의 재건 등<sup>15)16)</sup>과 같은 부가적 치료 잇점 측면에서도 베실산 암로디핀과 비교하여 동등한 작용을 나타낼 수 있는 가능성을 제시하는 것이라 하겠다. 하지만 혈압 강하 효과 이외에 이들 부가적 치료 효과 여부에 대해서는 앞으로 각 항목별로 다양한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 최근 고혈압 치료는 혈압 하강을 통한 심혈관 질환의 유병률과 그에 의한 사망률 감소 여부와 다양한 관련 인자들에 대한 영향 등에 주안점을 두고 있다. 이에 이노제나 안지오텐신 II 길항제, 안지오텐신 전환효소 억제제 등 다양한 관련 질환과의 영향을 평가하기 위한 연구들이 진행되고 있다.<sup>17-19)</sup> 따라서 앞으로는 캄실산 암로디핀의 심혈관 질환이나 다른 다양한 관련 인자들에 대한 영향과 효과 및 기전의 다른 약물과의 병합요법의 효과 등 다양하고 심층적인 연구가 필요할 것으로

보인다.

안전성 평가를 위한 이상반응 조사에서 약물과 관련된 이상반응 발현율은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 관찰된 이상반응 중 dihydropyridine 계열의 칼슘통로차단제에서 발생하는 것으로 알려진 부종은 양 군에 각각 1명씩 총 2명(2.1%)의 환자에서 발생하였고 시험기간 동안 측정된 심전도와 심박수에서 임상적으로 유의한 어떠한 변화도 관찰되지 않았다. 이는 캄실산 암로디핀이 혈압 강압 효과에서 뿐 아니라 안전성에 있어서도 베실산 암로디핀과 별 차이가 없는 것으로 사료 된다.

이상의 결과에서 캄실산 암로디핀을 경도 및 중등도의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 사용하였을 때 베실산 암로디핀과 비교하여 혈압강하 효과와 안전성에서 동등한 효과를 있음을 알 수 있었고 따라서 캄실산 암로디핀이 본태성 고혈압 환자에서 효과적이면서도 안전한 항고혈압제로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

암로디핀은 지질친화성을 가진 3세대 서방형 dihydropyridine 계열의 대표적 칼슘 통로 차단제로서 긴 반감기로 인해 완만한 혈압 강하 효과를 나타내고 기립성 저혈압이나 빈맥 등의 부작용 없이 우수한 강압효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 최근 한미약품에서 개발된 캄실산 암로디핀은 베실산 암로디핀과 약효를 나타내는 활성성분인 암로디핀 부분은 동일하나 기존의 베실산 대신 캄실산을 사용함으로써 약물의 안전성을 개선시킨 개량신약으로 전 임상시험 및 1상 임상시험을 통하여 효과면에서 베실산 암로디핀과 동등한 것으로 확인되었다. 본 연구는 캄실산 암로디핀의 혈압 강하 효과와 안전성을 임상시험을 통해 베실산 암로디핀과 비교, 평가하기 위하여 고안되었다.

### 방 법 :

2003년 9월부터 2004년 1월까지 본태성 고혈압으로 진단된 20세 이상의 환자 중 2회 측정된 좌위 확장기 혈압의 평균치가 90 mmHg 이상이고 110 mmHg 미만인 경도 내지 중등도 고혈압을 가진 95명의 환자 중 중도에서 탈락한 11명의 환자를 제외한 84명의 환자를 무작위로 두 군으로 분류하여 8주간 시험약인 캄실산 암로디핀과 베실산 암로디핀을 투여하여 각 군간에 혈압강하효과와 이상반응을 비교함으로써 약물의 유효성 및 안전성을 평가하였다.

### 결 과 :

캄실산 암로디핀 군에서 좌위 확장기 혈압이 투약 전

97.4±5.8 mmHg에서 8주 투약 후 84.1±8.8 mmHg로 평균 13.3±7.4 mmHg 감소하여 통계적으로 유의한 소견을 보였다. 그리고 베실산 아로디핀 군에서도 좌위 확장기 혈압이 투약 전 95.9±5.9 mmHg에서 8주 투약 후 83.2±9.2 mmHg로 평균 12.4±8.3 mmHg 감소하여 역시 통계적으로 유의한 소견을 보였으나 감소 정도에 대해서는 양군간에 유의한 차이는 없었다. 좌위 수축기 혈압에 대한 강압효과를 보면 캄실산 아로디핀 군에서 투약 전 146.9±12.9 mmHg에서 8주 투약 후 129.2±12.5 mmHg로 평균 17.8±11.5 mmHg 감소하여 통계적으로 유의한 소견을 보였고 베실산 아로디핀 군에서도 투약 전 147.8±14.1 mmHg에서 8주 투약 후 129.5±10.7 mmHg로 평균 18.4±13.1 mmHg 감소하여 역시 통계적으로 유의한 소견을 보였으나 감소 정도에 대해서는 양군간에 유의한 차이는 없었다. 시험약과 관련된 이상반응은 캄실산 아로디핀 투여군이 7건, 베실산 아로디핀 투여군이 6건으로 총 13건이 나타났으나 두 군간의 차이는 없었다.

#### 결 론 :

캄실산 아로디핀이 베실산 아로디핀과 비교하여 혈압강화 효과와 안전성에서 동등한 효과를 있음을 알 수 있고, 캄실산 아로디핀이 본태성 고혈압 환자에게 효과적이면서도 안전한 항고혈압제로 사용될 수 있음을 제시하는 것이라 하겠다.

**중심 단어 :** 항고혈압제 ; 칼슘 통로 차단제 ; 혈압.

#### REFERENCES

- Gasser R, Klein W, Koppel H. Lercarnidipine, a new third generation Ca-antagonist in the treatments of hypertension. *J Clin Basic Cardiol* 1999;2:169-74.
- Byington RP, Miller ME, Herrington D, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the prospective randomized evaluation of the vascular effects of Novasc Trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 1997;80:1087-90.
- Kes S, Caglar N, Canberk A, et al. Treatment of mild-to-moderate hypertension with calcium channel blockers: a multicentre comparison of once-daily nifedipine GITS with once-daily amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2003;19:226-37.
- Phillips RA, Kloner RA, Grimm RH Jr, Weinberger M. The effects of amlodipine compared to losartan in patients with mild to moderately severe hypertension. *J Clin Hypertens* 2003;5:17-23.
- Kloner RA, Vetrovec GW, Materson BJ, Levenstein M. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1998;81:163-9.
- de Champlain J, Karas M, Nguyen P, et al. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998;16:1357-69.
- Kim BH, Seo HW, Kim MS. Antihypertensive effects of amlodipine besylate and its new salts. *J Appl Pharmacol* 2003;11:133-8.
- Park JY, Kim KA, Lee GS, et al. Randomized, open-label, two-period crossover comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two amlodipine formulations in health adult male Korean subjects. *Clin Ther* 2004;26:715-23.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
- Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, et al. The first report of the Systolic and Pulse Pressure (SYPP) Working Group. *J Hypertens* 1999;17 (Suppl 5):S3-14.
- Deanfield JE, Detry JM, Sellier P, et al. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary artery disease: effect of drug regime and irregular dosing in the CAPE II trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:917-25.
- Sevilla MA, Voces F, Carron R, et al. Amlodipine decreases fibrosis and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats: persistent effects after withdrawal. *Life Sci* 2004;75:881-91.
- Spinale FG, Mukherjee R, Krombach RS, et al. Chronic amlodipine treatment during the development of heart failure. *Circulation* 1998;98:1666-74.
- Yamazaki T, Komuro I, Zou Y, et al. Efficient inhibition of the development of cardiac remodeling by a long-acting calcium antagonist amlodipine. *Hypertension* 1998;31:32-8.
- Yu T, Morita I, Shimokado K, Iwai T, Yoshida M. Amlodipine modulates THP-1 cell adhesion to vascular endothelium via inhibition of protein kinase C signal transduction. *Hypertension* 2003;42:329-34.
- Bae JH. Can we restore the endothelial dysfunction in patients with essential hypertension with calcium channel blockers? *Korean Circ J* 2000;30:1010-6.
- Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, et al. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *Ann Intern Med* 2002;137:313-20.
- Inigo P, Campistol JM, Lario S, et al. Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF-beta (1) plasma levels in a crossover trial in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:822-7.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.