

본태성 고혈압 환자에서 S-(-)-Amlodipine Nicotinate와 Ramipril의 유효성 및 안정성의 비교 평가

김민석, 정명호, 이민구, 심두선, 박근호, 윤남식, 윤현주, 김계훈, 홍영준, 김주한, 안영근
조정관, 박종춘, 강정채
전남대학교병원 심장센터

The Phase 4 Randomized, Public, Parallel, Comparative, Clinical Trial to Compare Efficacy and Safety of S-(-)-Amlodipine Nicotinate with Ramipril in Hypertensive Patients

Min Suk Kim, MD, Myung Ho Jeong, MD, Min Goo Lee, MD, Doo Sun Sim, MD, Keun-Ho Park, MD
Nam Sik Yoon, MD, Hyun Ju Yoon, MD, Kye Hun Kim, MD, Young Joon Hong, MD, Ju Han Kim, MD
Young Keun Ahn, MD, Jeong Gwan Cho, MD, Jong Chun Park, MD, Jung Chae Kang, MD

The Heart Center of Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to compare the antihypertensive effect of S-(-)-amlodipine nicotinate with ramipril in patients with essential hypertension. **Methods:** Total 138 patients (54.5 ± 10.5 years, 69 males) were enrolled in this study between 2008 and 2010. Amlodipine 2.5 mg or ramipril 2.5 mg was treated once in a day for 8 weeks. Epidemiologic analysis was performed in intend-to-treat group. Efficacy analysis was performed in the differences of diastolic blood pressure in study groups. Abnormal reactions were divided with severities and drug-relationship. **Results:** The change of diastolic blood pressures were more prominent with -12.7 ± 7.02 mm Hg in amlodipine group, and -9.6 ± 7.38 mm Hg in ramipril group ($p = 0.023$). The change of systolic blood pressures was higher in amlodipine group with -18.1 ± 7.91 mm Hg, and -14.3 ± 11.96 mm Hg in ramipril group ($p = 0.047$). Blood pressure normalization rates were 81.3% (48 of 59 patients) in amlodipine group, and 61.4% (35 of 57 patients) in ramipril group ($p = 0.017$). Abnormal reaction occurred in 5.8% (4 of 68 patients) of amlodipine group and 14.2% (10 of 70 patients) of ramipril group ($p = 0.102$). The most frequent abnormal reaction was respiratory symptom. **Conclusions:** S-Amlodipine-Nicotinate was more effective than ramipril in hypertensive patients without significant abnormal reaction.

(J Korean Soc Hypertens 2011;17(3):103-113)

Key words: Hypertension; Calcium channel blocker; Angiotensin converting enzyme inhibitor

서론

논문접수일: 2011. 7. 26, 수정완료일: 2011. 8. 17, 게재승인일: 2011. 8. 17

교신저자: 정명호

주소: 광주광역시 동구 제봉로 671 전남대학교병원 심장센터

Tel: 062) 220-6243, Fax: 062) 228-7174

E-mail: myungho@chollan.net

고혈압은 뇌혈관질환, 허혈성심질환 및 신장질환을 일으키는 가장 중요한 원인 중 하나로서 고혈압에 대한 치

료는 뇌경색증과 심근경색증의 위험을 크게 감소시킬 뿐만 아니라 심혈관 질환의 예방 및 더 나아가 삶의 질을 높이는 데에도 기여한다.^{1,2)}

항고혈압제는 작용기전에 따라 이뇨제, 교감신경차단제, 칼슘길항제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 II 길항제 및 직접 혈관확장제 등으로 분류된다.^{3,4)} Amlodipine은 dehydropyrimidine계의 칼슘길항제로 평활근의 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 신장의 수입 세동맥을 이완시켜 사구체 여과율을 증가시킴으로써 이뇨효과를 유발하여 혈압을 강하시킨다. 또한 심장의 후부하를 감소시키며 관상세동맥을 확장시켜 협심증 환자의 허혈성 증상을 감소시키는 것으로 알려져 있다.^{5,6)} S-(-)-amlodipine nicotinate (SAN)은 기존의 라세미체 amlodipine을 이루고 있는 R-(+)-amlodipine과 S-(-)-amlodipine의 생물학적 활성도는 동일하지 않음에 착안하여 개발되었다. Amlodipine의 칼슘통로 차단이라는 고유의 역할은 S-(-)-체에 의한 것이고 또 다른 이성체인 R-(+)-체는 S-(-)-체에 비해 1,000배 정도 낮은 칼슘 통로 길항효과를 보이는 것 알려져 있다. 따라서 amlodipine의 고혈압이나 협심증에 대한 치료효과는 S-(-)-체의 효과이며, R-(+)-체는 불활성 물질임을 알 수 있다. 또한 순수한 SAN만을 사용한 군에서는 임상적으로 유의한 부작용이 보고된 경우는 거의 없었으며, 기존의 라세미체 암로디핀에서 보고되는 말초의 부종 등의 부작용 또한 나타나지 않은 것으로 알려져 있다.

안지오텐신 전환 억제제 중 ramipril은 혈압에 중요한 영향을 끼치는 시스템인 renin-angiotensin-aldosterone 시스템에 관여한다. 안지오텐신 II는 강력한 혈관수축작용을 나타낼 뿐만 아니라 체액저류를 유발하는 aldosterone의 분비를 촉진하여 혈압을 상승시키는데 ramipril은 이와 같은 혈압상승과정을 차단하여 혈압을 강하시킨다.⁷⁻⁹⁾ Ramipril은 효과가 강력하고 작용지속시간이 길기 때문에 1일 1회 투여할 수 있고 sulfhydryl group을 함유하고 있지 않기 때문에 이로 인한 부작용의 문제점이 해결되었으며, 다른 항고혈압제와 관련하여 나타나는 부작용이 비교적 적어서 고혈압을 치료하는데 효과적인 약제로 널리 알려져 있다.¹⁰⁻¹⁴⁾

리 알려져 있다.¹⁰⁻¹⁴⁾

Amlodipine과 지속시간과 내약성에 있어 거의 동일한 효능을 나타내고 있는 ramipril을 비교한 임상 연구는 거의 없는 실정이다. 따라서 기존의 amlodipine에 비하여 강압 효과나 부작용 면에서 우수한 SAN과 ramipril을 비교 평가함으로써 SAN의 안전성과 유효성을 입증하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 임상시험관리규정(Korean Good Clinical Practice)과 헬싱키 선언에 따라 윤리적이고 과학적으로 진행되었다. 본 연구는 임상시험심사위원회(Institutional review board, IRB)의 사전 승인을 득하였으며(IRB number: 2-2007-07-055), 피험자의 선정, 검사, 투약, 관찰 및 결과 분석 등 모든 제반 연구는 승인된 프로토콜에 따라 수행되었다.

본 시험은 2008년 1월 7일부터 2010년 7월 30일까지 총 138명(남성/여성 = 69/69명, 54.5 ± 10.58 세)의 18세 이상 75세 미만의 Joint National Committee-7⁴⁾에 의한 stage 1 이상의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 무작위배정, 공개, 평행, 대조 임상시험으로 진행되었다. 대상 환자를 선정하여, 선별 과정을 거친 후 혈압을 측정하고 이완기 혈압이 90 mm Hg 이상, 110 mm Hg 이하인 환자를 등록하여(0주), 2주 간격으로 환자를 임상 추적 관찰하며 혈압 및 임상 증상 혹은 부작용을 관찰하여(2주, 4주), 8주 후에 최종적으로 혈압, 검사실 소견, 부작용 등을 파악하였다(8주) (Fig. 1).

2. 방법

본 임상시험에서 유효성 분석은 per-protocol (PP) 분석에 대하여 시행하고 추가적으로 intent-to-treat (ITT)군도 시행하였으며, 안전성 분석은 ITT군에 대하여 시행하였다. ITT군은 무작위 배정을 받아 한 번이라도 투약을 받은 환자군이며, PP군은 선정기준, 제외기준을 모두 충족시키는 환자, 무작위 배정된 이후 SAN 정 또는 ramipril

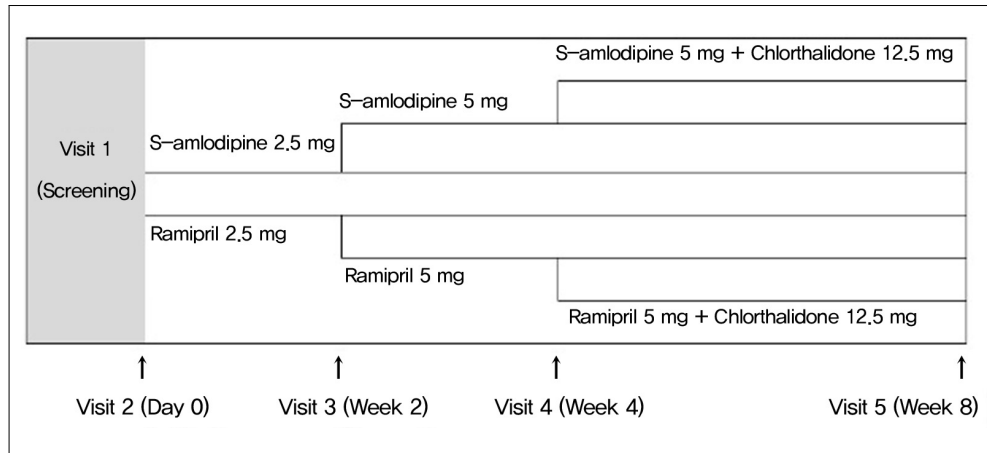


Fig. 1. Schedule from Screening to week 8.

Table 1. Grades of blood pressure reduction according to guidance for the clinical trials evaluation for hypertension

	Descent	Descending trend	Constancy	Elevation
Systolic blood pressure (mm Hg)	≤ -20	$-19 - -10$	± 9	$10 \leq$
Diastolic blood pressure (mm Hg)	≤ -10	$-9 - -5$	± 4	$5 \leq$
Mean blood pressure (mm Hg)	≤ -13	$-12 - -7$	± 6	$7 \leq$

정을 8주 동안 복용하여 시험을 완료한 환자, 복약 순응도가 80% 이상인 환자들을 포함하여 분석하였다. 인구학적 데이터에 대한 분석은 ITT군에 대하여 시행하였다.

유효성 분석은 시험군과 대조군의 기저치 대비 약제 투여 8주 후의 이완기 및 수축기 혈압의 변화량을 비교하였다. 1차 유효성 평가 변수인 이완기 혈압의 평균 변화량의 차이에 대해서는 95% 신뢰구간의 하한치가 -4 mm Hg 이상인지 비열등성 검정을 실시하였다. 강압률은 4단계 강압도 판정기준에 따라 분류하였으며, 혈압 정상화율은 정상화된 빈도를 군별로 분석하였다. 임상시험 이전과 이후에 심초음파를 추적관찰 하였으며, 좌심실 질량지수 (left ventricular mass index, LVMI)의 변화 및 심박출량 (ejection fraction, EF)의 변화를 통하여 비교하였다.^{15,16)}

안전성에 대한 검증은 이상반응을 통해 중증도, 약제와의 인과관계를 군별로 제시하고, 이상반응의 발현율, 중대한 이상반응의 발현율 등을 확인하였다. 이상반응의 발현율은 모든 이상반응에 대한 발현율 및 임상약과 관련이 있는 이상반응의 발현율을 제시하였다. 임상약과 관련이 있는 이상반응이란 치료약물과의 관련성에 대해서 ‘명확

히 관련 있음’, ‘관련이 있다고 생각됨’, ‘연관의 가능성이 있음’ 인 경우로 평가하였다. 임상 실험실 검사치에 대해서는 처음 방문과 8주의 검사치를 비교하였다.

유효성 평가 분석 시 환자가 중도탈락 한 경우나 어떤 시점에서 결측치가 발생하는 경우, last-observation-carried-forward analysis를 적용하여 분석하였다. 유효성 평가는 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)의 감소를 0주의 수축기 혈압과 임상약 투여 8주 후의 수축기 혈압 차이, 강압률(0주와 비교하여 약제 투여 8주 후의 SBP이 하강된 증례의 빈도), 혈압 정상화율(강압도 판정기준에서 하강 또는 하강경향으로 나타난 증례 중에서 시험종료 시 혈압이 140/90 mm Hg 미만으로 정상화 된 빈도) 이상 세 가지 항목에 대하여 평가하였다(Table 1). 수축기 혈압과 확장기 혈압에 따른 분류가 일치하지 않을 때는 평균 혈압에 따른 분류를 사용한다. 또한 표의 ‘descent’ 기준에 일치하지 않을 때도 ‘descending trend’을 나타내며 하강이 140/90 mm Hg 미만으로 하강한 경우에는 ‘descent’ 이라고 판정한다.

본 임상시험에서 안전성 평가는 문진을 통한 이상반응

확인, 진단의학 검사, 신체 검사, 활력징후, 12 유도 심전도, 심초음파 검사 등을 시행하였다. 이상반응 증상의 중등도는 경증(mild)은 증상 또는 증후를 지각할 수는 있으나, 쉽게 참을 수 있는 정도, 중등증(moderate)은 일상생활을 방해할 만큼 불편한 정도, 중증(severe)은 정상적인 일상 생활을 수행 할 수 없을 정도로 분류하였다. 중대한 이상반응은 어떤 용량에서든 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우, 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우, 지속적인 혹은 유의한 불구나 기능저하를 초래하는 경우, 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우, 사망을 초래하거나 생명을 위협하거나 입원을 요하는 사건이 아닐지라도 적절한 의학적 판단에 의거하여 그 사건이 피험자를 위태롭게 할 수 있으며, 위에서 정한 결과를 예방하기 위해 내과적 혹은 외과적 중재가 필요할 경우 같은 이상반응을 경험하는 경우로 정의하여 평가하였다.

3. 통계 분석

모든 측정값은 평균±표준편차로 표시하였으며 통계처리는 SPSS ver. 17.0 (SPSS-PC Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 연속 변수는 평균±표준 편차로 표시하였다. 군 간 비교는 비연속 변수의 경우 chi-square test 또는 Fisher's exact test를, 연속 변수의 경우 Student's unpaired t-test 을 이용하여 분석하였다. p값이 0.05 이하에서 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 임상적 특징

본 임상시험에 참가한 환자는 시험군 68명, 대조군 70명으로 총 138명 이었다. 피험자의 성별은 남성, 여성 각각 69명(50.0%)이었으며, 성별에 대해 유의한 차이는 없었다($p=0.733$). 시험에 참여한 피험자들의 평균 연령은 54.5 ± 10.69 세였다. 연령별 분포는 '50-59세' 연령군이 46명(33.3%), '65세 이상' 연령군이 32명(23.1%), '40-49세' 연령군이 31명(22.4%)이었고, 연령에 대해 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.593$). 또한 피험자의 음주 및 흡연 유무에 대해서 조사한 결과, 현재 흡연하는 피험자는 13명(9.4%), 현재 음주하는 피험자는 56명(40.5%)이었고, 흡연력($p=0.601$) 및 음주력($p=0.382$) 모두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 과거 병력이 있는 피험자는 86명(62.3%)로, 시험군 39명(57.3%), 대조군 47명(67.1%)이었다($p=0.235$). 고혈압의 유병기간은 평균 유병기간은 3.5 ± 6.02 년이었으며, 시험군 평균 유병기간 3.2 ± 7.04 년, 대조군 3.7 ± 4.87 년으로 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.614$). 심혈관계 질환이 있는 피험자는 전체 138명 중 19명(13.7%)으로 조사되었으며, 그 중 시험군 8명(11.7%), 대조군 11명(15.7%)이었다($p=0.500$).

선행약물 및 병용약물은 World Health Organization

Table 2. Baseline clinical characteristics in S-amlodipine and Ramipril groups

	S-amlodipine	Ramipril	p-value
Sex (Male/Female)	35/33 (51.4/48.5)	34/36 (48.5/51.4)	0.733
Age (yr)	53.2 ± 11.07	55.7 ± 10.24	0.174
Smoking			0.601
Non-smoker	47 (69.1)	49 (70.0)	
Ex-smoker	13 (19.1)	16 (22.8)	
Current smoker	8 (11.7)	5 (7.1)	
Alcohol history	32 (46.0)	29 (41.4)	
Previous cardiovascular disease	39 (57.3)	47 (67.1)	0.235
Hypertension prevalence (yr)	3.2 ± 7.04	3.7 ± 4.87	0.614
Coronary heart disease	8 (11.7)	11 (15.7)	0.500
Other disease medication	14 (20.5)	20 (28.5)	0.276

(WHO) Anatomical Therapeutic Chemical code를 이용하여 분류 하였다. 임상시험 등록 4주 이내 투여한 선행약물에 대해 조사 한 결과, 선행약물을 복용한 피험자는 시험군 40명(58.8%), 대조군 46명(65.7%)이었다($p=0.403$) (Table 2).

2. 유효성 평가

1) 이완기 혈압 변화량

PP군 116명에 대해 0주 대비 투약 후 8주 때의 이완기 혈압을 비교했을 때, 시험군 -12.7 ± 7.02 mm Hg, 대조군 -9.6 ± 7.38 mm Hg으로서 시험군의 감소량이 대조군에 비하여 약 32% 정도 더 높았고, 양 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.023$). PP군에서 시험군과 대조군의 평균 이완기 혈압 변화량 차이는 -3.0 ± 7.20 mm Hg로 시험군의 감소량이 더 높았다. ITT군 138명에서는 0주 대비 투약 후 8주 때의 이완기 혈압을 비교했을 때, 시험군 -12.2 ± 7.12 mm Hg, 대조군 -8.6 ± 7.36 mm Hg으로 시험군의 감소량이 약 42% 정도 더 높았고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.003$). 군내 비교에서는, 시험군($p<0.001$), 대조군($p<0.001$) 모두 통계적으로 유

의한 차이를 보였다. ITT군에서 시험군과 대조군의 평균 이완기 혈압 변화량 차이는 -3.6 ± 7.24 mm Hg로 시험군의 감소량이 더 높았다(Table 3, Fig. 2).

2) 수축기 혈압의 변화량

PP군에서 0주 대비 투약 후 8주 때의 수축기 혈압 변화량은 시험군 -18.1 ± 7.91 mm Hg, 대조군 -14.3 ± 11.96 mm Hg으로 시험군의 감소량이 대조군 보다 약 26% 정도 더 높았고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.047$). ITT군에서는 0주 대비 투약 후 8주 때의 수축기 혈압 변화량은 시험군에서 -17.1 ± 8.24 mm Hg, 대조군에서 -12.9 ± 11.86 mm Hg으로, 시험군의 감소량이 대조군 보다 약 32% 정도 더 높았고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.016$) (Table 3, Fig. 3).

3) 강압률, 혈압 정상화율 및 맥압

PP군에서 시험군의 강압률은 83.0% (49/59명), 대조군은 64.9% (37/57명)로, 시험군의 강압률이 대조군 보다 약 18% 더 높았다. 4단계 강압도 분류에 대해 군간 비교

Table 3. Efficacy evaluation with blood pressure decrement

	Per-protocol group				Intent-to-treat group			
	95% CI	S-amlodipine (n = 59, mm Hg)	Ramipril (n = 57, mm Hg)	p-value	95% CI	S-amlodipine (n = 68, mm Hg)	Ramipril (n = 70, mm Hg)	p-value
Systolic blood pressure								
Week 0	0.37 \pm 2.21 (-2.11-2.15)	144.1 \pm 5.09	144.7 \pm 7.07	0.620	0.28 \pm 3.13 (-1.53-1.99)	143.9 \pm 5.12	145.4 \pm 7.36	0.159
Week 8	-2.19 \pm 6.18 (-4.27-0.88)	126.0 \pm 8.59	130.3 \pm 13.18	0.037	-1.81 \pm 7.22 (-1.55-2.18)	126.7 \pm 9.01	132.5 \pm 14.00	0.004
Week 0-8	-3.11 \pm 6.42 (1.44-7.73)	-18.1 \pm 7.91	-14.3 \pm 11.96	0.047	-3.68 \pm 6.24 (1.34-6.77)	-17.1 \pm 8.24	-12.9 \pm 11.86	0.016
Diastolic blood pressure								
Week 0	0.43 \pm 4.23 (-1.13-1.99)	94.2 \pm 4.63	93.8 \pm 3.77	0.585	0.05 \pm 4.27 (-1.39-1.48)	94.0 \pm 4.49	94.0 \pm 4.05	0.950
Week 8	-2.65 \pm 7.79 (-5.52-0.22)	81.4 \pm 7.55	84.1 \pm 8.03	0.069	-3.58 \pm 8.08 (-6.30-0.86)	81.8 \pm 7.47	85.4 \pm 8.62	0.010
Week 0-8	-3.08 \pm 7.20 (0.43-5.73)	-12.7 \pm 7.02	-9.6 \pm 7.38	0.023	-3.62 \pm 7.24 (1.18-6.06)	-12.2 \pm 7.12	-8.6 \pm 7.36	0.003

했을 때, 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.059$). ITT군에서는 시험군의 강압률이 대조군 보다 19% 정도 높았으며, 강압도 분류에 대해서는 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다. PP군에서 혈압 정상화율은 시험군이 81.3% (48/59명), 대조군이 61.4% (35/57명)로 시험군의 혈압 정상화율이 대조군 보다 약 20% 더 높게 조사되었으며, 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.017$). ITT군도 PP군과 유사한 결과로 조사되었다. 0주와 비교하여 약제 투여 8주 후의 맥압 변화량은 시험군에서 -5.3 ± 6.80 mm Hg, 대조군에서 -4.7 ± 9.67 mm Hg로 시험군의 맥압 감소량이 더 높았으며, 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.657$). 군내에서는 두 군 모두 유의한 차이가 있었다. ITT도 PP군과 동일한 결과로 조사되었다(Table 4).

3. 안전성 평가

안전성 평가 항목으로 이상반응, 실험실 검사, 신체 검사, 활력징후(맥박), 12 유도 심전도, 심초음파 검사로

ITT군에서 분석되었다. 이상반응은 ITT 대상자 138명 가운데 시험군 4명에서 4건 발생하여, 발현증례율은 5.8%, 발현빈도율 5.8%로 조사되었고, 대조군은 10명에서 10건 발생하여, 발현증례율은 14.2%, 발현빈도율은 14.2%로 조사되었다. 이상반응에 대해 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.102$). 전체 이상반응 14건 가운데 가장 많은 이상반응이 포함된 계열은 “호흡계통 장애”로 총 5건(35.7%)이었으며, 이 중 ‘기침’이 5건이었다. 그 다음으로 “전신적인 장애”이 3건(21.4%)으로, 이 중 ‘두통’이 2건, ‘무력감’이 1건이었다(Table 5). 전체 이상반응 14건 가운데, 9건의 이상반응이 임상약과 인과관계를 배제할 수 없는 것으로 평가된 이상반응이었다. 임상약과의 인과관계가 “관련 가능성 있음” 이상으로 평가된 이상반응의 발현율은 시험군이 2명에서 2건으로 발현증례율 2.9%, 발현빈도율 2.9%였으며, 대조군은 7명에서 7건 발생하여, 발현증례율 10.0%, 발현빈도율 10.0%로 조사되었다고, 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.165$) (Table 5).

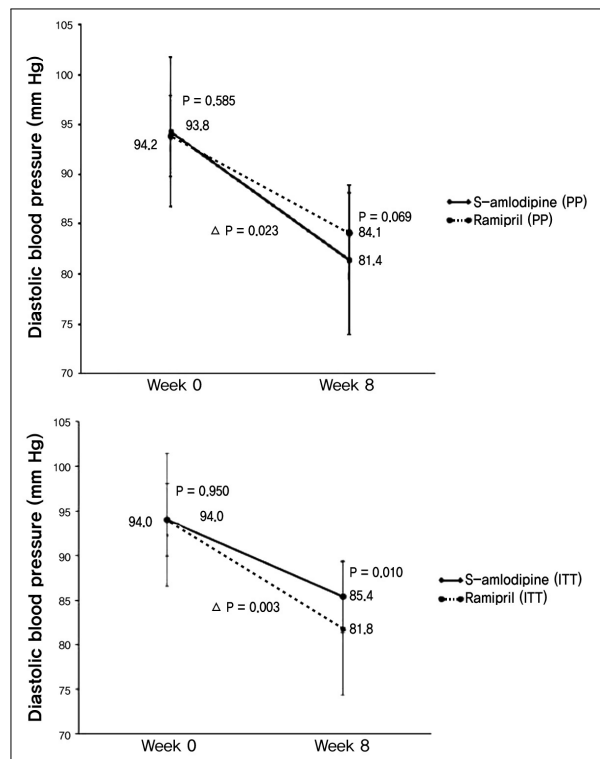


Fig. 2. Efficacy evaluation with diastolic blood pressure decrement comparing Week 0 with Week 8 in per-protocol and intent-to-treat group.

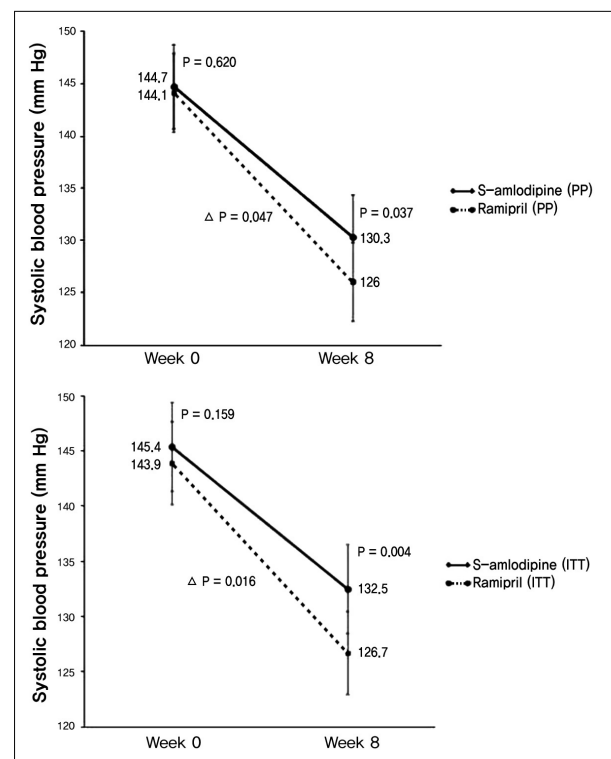


Fig. 3. Efficacy evaluation with systolic blood pressure decrement comparing Week 0 with Week 8 in per-protocol and intent-to-treat group.

총 9건의 이상반응 중, 가장 높은 빈도로 조사된 장애는 “호흡계통 장애”로 4건(44.4%) 조사되었으며, 이 중 ‘기침’이 4건 이었다. 나머지 분류에서는 모두 1건씩 발현되었다. 이상반응의 중증도별로 분류한 결과, 12건(85.7%)에 해당하는 이상반응이 경증(mild)으로 분류되었으며, 2건(14.2%)이 중등증(moderate)으로 조사되었다. 중증(Severe)으로 조사된 이상반응은 없었다.

4. 활력 징후 및 신체 검사 결과의 변화

0주 대비 투약 8주 후의 맥박 변화량에 대해 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 군내는 시험군에서 통계적

유의한 차이가 있었지만($p=0.0489$), 임상적으로 유의할 만한 변화는 아니었다. 신체 검사에서 측정된 체중의 변화량은 군 간 및 군내에서도 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 임상시험 전후로 측정된 진단의학 검사 수치 변화상에서도 유의한 변화는 보이지 않았다. 이 외에 12 유도 심전도, 이학적 검사는 투약 전, 후에 ‘임상적으로 의미 있는 비정상’으로 확인된 결과는 없었다. 심초음파상에서 LVMI는 시험약 투여 후 $97.2 \pm 22.14 \text{ g/m}^2$ 에서 $96.6 \pm 20.08 \text{ g/m}^2$ 로 변화하여, 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다($p=0.516$). EF는 $59.0 \pm 12.13\%$ 에서 $61.92 \pm 10.12\%$ 로 변화하여 유의한 변화는 보이지 않았다($p=0.419$).

Table 4. Efficacy evaluation in per-protocol group

	S-amlodipine	Ramipril	p-value
Decrement rate			0.059
Descent	49 (83.0)	37 (64.9)	
Descending trend	3 (5.0)	3 (5.2)	
Constancy	7 (11.8)	17 (29.8)	
Elevation	0 (0.0)	0 (0.0)	
BP normalization rate (normal/abnormal)	48/11 (81.3/18.6)	35/22 (61.4/38.6)	0.017
Pulse pressure			
Week 0	49.9 ± 4.02	50.9 ± 5.45	0.263
Week 8	44.5 ± 6.21	46.1 ± 9.71	0.266
Week 8 - 0	-5.3 ± 6.80	-4.7 ± 9.67	0.657

BP: blood pressure.

Table 5. Classified distribution of abnormal reaction

	Related occurrence	
	S-amlodipine	Ramipril
Asthenia	0 (0.0)	1 (14.2)
Dizziness	0 (0.0)	1 (14.2)
Tooth ache	—	—
Palpitation	0 (0.0)	1 (14.2)
Liver enzyme elevation	0 (0.0)	1 (14.2)
Generalized edema	1 (50.0)	0 (0.0)
Uterine disorder	—	—
Cough	1 (50.0)	3 (42.8)

Values are presented as number (%).

고 찰

본 임상 연구는 본태성 고혈압 환자에서 SAN의 안전성과 유효성을 ramipril과 비교 평가하기 위해 8주간의 시험기간을 통해 ‘이완기 혈압의 감소’를 평가한 최초의 연구로서, SAN은 ramipril에 비하여 안전하게 더 우수한 강압효과를 보여 주었고, 부작용의 발생 비율도 비교적 적었다.

WHO의 자료에 의하면 2020년경에는 전세계 인구의 36%가 관상동맥질환, 뇌졸중 등 심혈관 질환으로 사망할 것으로 예측하고 있다. 고혈압 환자는 정상인에 비해 관상동맥질환 발생률은 2배, 뇌졸중은 3배, 심부전은 3.5배 높은 발생률을 보여주는 것으로 알려져 있다. 또한 수축기 혈압이 20 mm Hg, 이완기 혈압이 10 mm Hg 상승할 때마다 심혈관 질환의 사망률은 2배씩 증가한다. 따라서 고혈압 환자에서 혈압을 감소시키는 것은 심뇌혈관 질환의 발생을 감소시킨다고 할 수 있으며, calcium channel blocker (CCB)는 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi)에 비하여 높은 강압효과를 보여주고 있어, 이에 효과적인 약제라고 볼 수 있다. CCB와 ACEi를 비교 분석하여 15,245명의 고혈압 환자를 6년간 추적 관찰한 Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) study¹⁷⁾를 보면, 약제를 투여한 초기 6개월 이내 초기 혈압 강하는 CCB군에서 의미 있게 개선되었으며, 뇌졸중, 심근경색, 총 치사율에 있어, CCB군에서 ACEi군보다 의미 있게 낮게 나타났다. 이는 위험 요인이 동반된 고혈압 환자에게 혈압 조절이 되지 않는 초기 기간이라도 심혈관계 위험이 증가될 수 있음을 의미하며, 빠른 목표 혈압 도달을 위한 치료가 중요함을 설명하는 것이다.

일반적으로 고혈압 환자의 치료에 있어 ACEi 또는 베타차단제 및 이뇨제 병용 치료가 CCB에 비해 심부전으로 이행하는데 있어 장기 예후 개선의 효과가 있다고 알려져 있었으나, Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT) study¹³⁾를 통한 대규모 연구를 통해 각 약제군 간에 관상동맥 질환, 심근 경색의 발생 등에 있어 큰 차이는 없는 것으로 밝혀졌다. 고혈압 환자에서 심부전으로 이행하는 주요 기전으로 체액 저

류에 의하여 좌심실 재형성이 일어나고 LVMI의 증가, EF의 감소 등을 통하여 심부전으로 진행할 것으로 생각되고 있다. CCB의 경우 강압 효과는 ACEi에 비하여 우수하나 체액 저류를 예방하는 효과가 ACEi보다 약하기 때문에 고혈압 환자의 장기 예후에 있어 ACEi보다 효과가 낮은 것으로 생각되었던 것으로 보이나, SAN의 경우 기존의 amlodipine에 비해 더 높은 혈압 강하 효과를 가지면서, 25% 이상의 부종 감소율을 보여주었으며, ACEi의 장기 치료에 가장 빈번히 발생하는 마른기침 등의 치료 순응도를 감소시키는 부작용이 더 적게 발생하는 것으로 나타났다.

고혈압 환자에서 가장 많은 비율을 차지하는 당뇨병성 신병증, 만성 사구체 신염 등 만성 신질환 환자의 고혈압 치료에서 일차적인 항고혈압제로는 ACEi가 추천되고 있다.¹⁸⁾ 그러나 단일 약제 요법으로는 130/80 mm Hg의 목표 혈압을 달성할 수 없는 경우가 많으며, 이러한 경우 ACEi와 CCB의 병합 요법이 많이 쓰이고 있다. CCB는 ACEi에 비하여 우수한 강압효과를 보여주고 있기 때문에 실제 혈압 조절에 있어서는 ACEi보다 효율적이며, ACEi의 경우 마른기침 등 부작용이 많아 치료를 유지하기 어려운 경우도 많이 발생하는데 반해, CCB는 임상적으로 치료 순응도를 떨어뜨릴 만한 부작용이 많지 않은 것으로 알려져 있다. 따라서 신질환 환자가 아닌 고혈압 환자의 경우 단일 약제 요법으로 혈압을 조절하는데 CCB를 사용하였을 때 ACEi에 비하여 효과적인 강압 효과를 기대할 수 있다. ACEi, CCB 단독 요법을 조절 되지 않는 고혈압 환자들에서는 ACEi와 CCB를 병합하는 요법이 추천되며, 이는 심혈관 질환의 위험도를 낮추어 준다는 사실은 많은 연구 결과를 통해 보고되고 있다.^{19,20)}

혈압을 강하시키는 것이 예후와 관련이 있음이 잘 알려져 있음에도 불구하고, 우리나라의 경우 50% 정도에서만 이 목표 혈압으로 조절되고 있으며, 남성의 목표 혈압 달성률이 더욱 낮은 것으로 조사되었다. 이에 대하여 여러 약제의 병용 요법이 시행되고 있으며, 국내에서도 70%의 환자는 2가지 이상의 약물을 이용하여 혈압을 조절하고 있다. CCB는 병용 요법으로 사용할 때 추가적인 혈압 강하 효과를 기대할 수 있어, 목표 혈압으로 혈압을 낮추는데 유리하다.²¹⁾

임상시험 전후로 2개월의 차이를 두고 측정한 진단의학 검사 수치는 의미 있는 변화는 없었으며, 심초음파 상에서도 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 임상시험 기간 동안 의미 있는 부작용이 관찰되지 않았고, 진단의학 검사 수치 및 심초음파상에서 악화 소견이 보이지 않았기 때문에 장기간 치료 후 약제의 치료 효율을 평가함을 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 선정기준, 제외기준을 통해 중증 이상 반응이 발생할 가능성이 높은 환자들을 배제하였기 때문에 이상 반응에 대한 경과 관찰 및 연구가 더 필요하다는 점, 둘째, 총 2개월에 걸친 비교적 짧은 추적 관찰 및 심초음파 검사로 LVMI 및 EF의 변화에 대한 결과에 신뢰도가 떨어진다는 점 등을 생각해 볼 수 있겠다. 셋째, 시험군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 대조군에서 평균 연령이 높고, 고혈압 유병기간이 조금 더 길며, 과거 병력이 더 많이 나타나고 있어, 이에 의한 요인이 실험 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 따라서 본 연구의 head-to-head comparison 방법을 double crossover design으로 바꾸어 더 많은 환자를 대상으로 연구를 진행하는 방법도 고려할 수 있을 것으로 보인다. 그러나 Asian, 특히 한국인에게 있어 CCB와 ACEi를 비교한 임상 연구가 많지 않다는 점에서 본 연구의 의의를 가질 수 있겠으며, 단기간 추적 관찰에서 중증 이상 반응이 보고되지 않았다는 점 등에서 장기간 추적 관찰 및 약제의 사용을 긍정적으로 고려해 볼 수 있을 것으로 보인다.

이상과 같이, 본 임상시험을 통하여 본태성 고혈압 환자에서 SAN의 치료효과가 ramipril보다 비열등하고, 혈압의 감소량, 강압률, 혈압 정상화율에서 SAN을 투여한 군에서 더 높게 조사된 것을 확인할 수 있었다. 또한, 임상적으로 유의할 만한 이상반응은 관찰되지 않았으므로, SAN은 해당 적응증에 대하여 치료적 유용성이 있다고 판단된다.

요 약

연구배경: 본 임상시험의 목적은 본태성 고혈압 환자에서

서 8주간의 시험기간을 통해 S(-)-amlodipine nicotinate (SAN)의 안전성과 유효성을 ramipril과 비교 평가하고자 하였다.

방법: 2008년 1월 30일부터 2010년 7월 30일까지 총 138명의 환자(남성/여성 = 69/69명, 평균 연령 54.5 ± 10.58 세)를 대상으로 amlodipine 2.5 mg 혹은 ramipril 2.5 mg 을 8주간 투여한 후 분석하였다. 유효성 분석은 이완기 혈압의 평균 변화량을 통하여 분석하였다. 이상반응은 중증도, 약제와의 인과관계를 구분하고, 이에 대한 처리군 사이의 동질성을 확인하였다. 선별 방문과 8주의 진단의학 검사상 차이를 비교하였다.

결과: 1차 유효성 평가변수로 이완기 혈압 변화량을 조사했을 때, PP군에서 시험군이 -12.7 ± 7.02 mm Hg, 대조군 -9.6 ± 7.38 mm Hg으로, 시험군의 감소량이 대조군에 비해 약 32% 더 높았으며, 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.023$). 또한, 두 군의 평균 이완기 혈압의 변화량 차이에 대한 95% 신뢰구간이 0.43, 5.73로, 신뢰구간 하한치가 -4 mm Hg 보다 크므로 시험군이 대조군 보다 비열등함을 입증하였다. 2차 유효성 평가변수로 수축기 혈압의 변화량은 시험군 -18.1 ± 7.91 mm Hg, 대조군 -14.3 ± 11.96 mm Hg으로 시험군의 감소량이 더 높았고, 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.047$). 강압률은 시험군이 83.0% (49/59명), 대조군은 64.9% (37/57명)로, 시험군의 강압률이 대조군 보다 약 18% 더 높았다. 혈압 정상화율은 시험군이 81.3% (48/59명), 대조군이 61.4% (35/57명)로 시험군의 혈압 정상화율이 대조군 보다 약 20% 더 높게 조사되었다($p=0.017$). 이상반응은 전체 138명 중 14명(10.1%)에서 14건(10.1%) 발생하였으며, 시험군의 발현증례율이 5.88% (4/6명), 대조군이 14.2% (10/70명)로, 군간 유의한 차이는 없었다($p=0.102$). 가장 빈번한 이상반응은 호흡계통 장애로 총 5건(35.7%)으로 조사되었다. 중증으로 평가된 이상반응 및 중대한 이상반응은 없었다.

결론: 본태성 고혈압 환자에서 SAN의 치료효과가 ramipril보다 비열등하고, 혈압의 감소량, 강압률, 혈압 정상화율에서 SAN을 투여한 군에서 더 높았다. 또한, 임상적

으로 유의할 만한 이상반응은 관찰되지 않았다.

References

- Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983-92.
- Weber MA. Hypertension treatment and implications of recent cardiovascular outcome trials. *J Hypertens Suppl*. 2006;24:S37-44.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens*. 2004;18:139-85.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
- Youn JS, Ahn YS, Hwang YJ, Jung HM, Kim WJ, Lee MG, et al. Single center, randomized, single-blind, parallel-group, phase IV clinical trial for the comparison of efficacy and safety between S-(-)-Amlodipine Nicotinate and Lercanidipine HCl in patients with hypertension. *J Korean Soc Hypertens*. 2010;16:18-30.
- Bae JH, Jun JE, Lee MM, Kim CH, Hyon MS, Choe KH, et al. Double-blind, randomized, multi-center trial for the comparison of efficacy and safety between S-amlodipine besylate and Amlodipine besylate in patients with hypertension. *J Korean Soc Hypertens*. 2008;14:28-36.
- Omvik P, Herland OB, Thaulow E, Eide I, Midha R, Turner RR. Evaluation and quality-of-life assessment of amlodipine and enalapril in patients with hypertension. *J Hum Hypertens*. 1995;9 Suppl 1:S17-24.
- Karch FE, Pordy R, Benz JR, Carr A, Lunde NM, Marbury T, et al. Comparative efficacy and tolerability of two long-acting calcium antagonists, mibefradil and amlodipine, in essential hypertension. Mibefradil Hypertension Study Group. *Clin Ther*. 1997;19:1368-78.
- Park JY, Kim KA, Park PW, Lee OJ, Ryu JH, Lee GH, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a new S-amlodipine formulation in healthy Korean male subjects: a randomized, open-label, two-period, comparative, crossover study. *Clin Ther*. 2006;28:1837-47.
- Perticone F, Pugliese F, Ceravolo R, Mattioli PL. Amlodipine versus ramipril in the treatment of mild to moderate hypertension: evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Cardiology*. 1994;85:36-46.
- Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S, Wessel-Aas T, Risberg K, Ronnevik PK, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens*. 2003;21:1003-10.
- Kaplan NM. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther*. 1996;18:658-70.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
- Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Palu C, Muiesan ML, Zanchetti A. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens*. 1995;13:1325-34.
- Fuster RG, Montero Argudo JA, Albarova OG, Hornero Sos F, Canovas Lopez S, Bueno Codoner M, et al. Left ventricular mass index as a prognostic factor in patients with severe aortic stenosis and ventricular dysfunction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005;4:260-6.
- Kim EJ, Yoo JY, Cheon WS, Han SW, Choi YJ, Ryu KH, et al. Coronary artery size in Korean: normal value and its determinants. *Korean Circ J*. 2005;35:115-22.
- Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt F, Ekman S, et al. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2003;16:544-8.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:S1-290.

19. Kim KH, Jeong MH, Cho SH, Moon JY, Hong YJ, Park HW, et al. Clinical effects of calcium channel blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor on endothelial function and arterial stiffness in patients with angina pectoris. *J Korean Med Sci.* 2009;24:223-31.
20. Mitka M. CCB/ACE inhibitor dual therapy for hypertension lowers cardiovascular risk. *JAMA.* 2008;299:2263-4.
21. Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Handrock R, Schmieder RE. Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16:123-8.