순환기 : 제 21 권 제 6 호 1991

협심증에 대한 Amlodipine의 치료효과

연세대학교 의과대학 내과학교실

김한수 · 양주영 · 장양수 · 탁승제 · 심원흠 · 조승연 · 김성순

= Abstract =

Clinical Observation on effect of Amlodipine in Angina Pectoris

Han Soo Kim, M.D., Ju Young Yang, M.D., Yang Soo Jang, M.D.,
Seung Jea Tahk, M.D., Won Heum Shim, M.D.,
Seung Yun Cho, M.D., Sung Soon Kim, M.D.,

Department of Internal Medicine, Yonsei University, College of Medicine

We evaluated the clinical effects of amlodipine in 10 patients(7 male and 3 female) with angina pectoris in terms of the effect on the anginal pain, hemodynamic changes and side effects.

The results obtained were as follows ;

1) The clinical improvement was obsebed in 8(80.8%) of 10 and 8(88.9%) of 9 patients at 2 and 10 weeks after oral amlodipine.

2) The systolic and diastolic blood pressure was decreased significantly(136.0± 16.5mmHg vs 117.0± 10.6mmHg, $p<0.01$ and 85.0± 9.7mmHg vs 75.0± 5.3mmHg, $p<0.01$ respectively) but the heart rate was indepentent of amlodipine administration.

3) The adverse effects of amlodipine were as headache in 3, facial flushing in 3, palpitation, dizziness, urinary difficulty in 1 respectively and one of them discontinued amlodipine due to severe palpitation and facial flushing.

서 론

협심증의 약물치료는 오랫동안 nitrate 제제를 사용하였으며 이후 β 수용체 차단제와 칼슘길항제 등이 도입되어 사용되고 있다. 이중 칼슘길항제는 혈관 평활근에서 Ca의 세포내 진입을 차단하거나 심근막의 Ca 이동을 차단하여 안정성 및 불안정성 협심증, 변형적 협심증 등의 허혈성 심질환[1-2]과 비후성 심근증[3]의 치료에 이용되고 있다.

국내에는 verapamil, nifedipine, diltiazem 등이 소개되어 협심증 및 상심실성 빈맥 등의 부정맥에 이용되고 있으나 이들 대부분의 약물이 작용시간이 짧아 하루 3회이상 투여하여야 하는 단점이 있다[4-5]. 최근에 소개된 amlodipine(1, 4-dihydropyridine)(Fig. 1)은 관상동맥과 말초혈관의 강력한 혈관확장으로 인하여 심근의 산소 요구량을 감소시키고 심장의 산소공급량을 증가시켜 협심증의 치료에 효과적이며, 하루 1회씩 단독요법이나 nitrate제제 및 β 수용체 차단제와의 병합요법에서도 비교적 안전하게 항협심증 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다[6-7].

저자들은 협심증의 치료에 있어서 amlodipine의

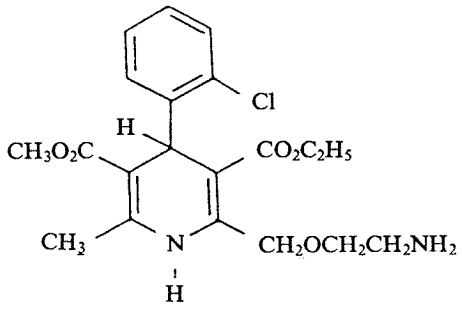

Fig. 1. Chemical structure of amlodipine.

안정성과 협심증에대한 치료효과를 알아보기 위해 협심증 환자 10예를 대상으로 amlodipine을 단독 또는 병합투여하여 다음과같은 결과를 얻어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

1989년 1월 부터 1989년 6월 까지 연세의대 부속 세브란스 병원 내과에 내원하여 협심증으로 진단된 10예로 남자 7예, 여자 3예 이었으며, 42세에서 71세 사이로 평균연령은 59±12세 이었다(Table 1). 협심증의 병형별로는 대상환자 전예에서 안정성 노작형 협심증이 있었고, 그들 중 1예에서 심근경색증의 기왕력이 있었으며, 동반된 질환으로서 고혈압을 가진 예가 3예, 당뇨병이 1예, 고지혈증이 2예 이었다(Table 2). 관찰대상 선택의 기준은 전형적인 협심증의 증상을 가지고 있으면서 약물 시작전 2주간의 관찰기간 동안 최소한 1주에 3회 이상의 협심증의 발작이 있는 경우를 대상으로 하였고, 울혈성 심부전이 있거나 3개월 이내에 심근경색증을 앓은 경우, 임상적으로 중요한 부정맥이 있는 경우, 불안정성 협심증이나 심근경색증에 임박한 증거가 있는 경우나 협심증과 흡사한 증상을 동반하는 병이 합병되어 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

Table 1. The age and sex distribution

Age(years)	Male	Female	Total
40−49	1	1	2
50−59	3	1	4
60−69	1	0	1
70−	2	1	3
Total	7	3	10

관찰방법은 환자들로 하여금 사용하고 있는 약을 계속 복용하도록 하며 amlodipine을 사용하기 전 2주 동안 nitroglycerine을 설하로 투여하는 것을 관찰하고 환자들로 하여금 협심증의 발작시 지속시간, 빈도 등을 자세히 기록하도록 하였다. Amlodipine의 용량은 2주 동안 협심증의 발작을 경험하지 않으면 더이상 증가함이 없이 하루 5mg을 계속하고, 만일 환자가 증상이 있으면 3주째 부터 하루 10mg으로 증량하여 투여하였다. 협심증에 대한 amlodipine의 효과를 관찰하고자 약제 투여전과 투여후 일정간격(1주 또는 2주) 간격으로 흉통의 발작횟수, 주당 nitroglycerine의 사용량을 측정하여 임상적 호전의 근거로 삼았으며 약제투

Table 2. The characteristics of patients studied

No	Age	Sex	Angina duration(mos)	Angina class	EKG	Associated diseases	Medications
1	42	M	7	III	WNL		
2	73	F	18	IV	LVH	HT, HL	N, B
3	42	M	9	III	INF & ANT MI	HL	N, B
4	59	M	4	III	WNL		
5	60	M	7	III	LAD	DM, HT	
6	55	M	3	II	WNL		
7	70	M	1	III	WNL		N
8	59	F	28	III	ST DEPRESSION		N, B
9	54	M	12	II	RBBB+LAHB	HT	
10	71	M	60	II	WNL		

WNL : within normal limit, LVH : left ventricular hypertrophy, HT : hypertension, HL : hyperlipidemia, N : nicorandil, B : beta−blocker, MI : myocardial infarction, LAD : left axis deviation, DM : diabetes mellitus, RBBB : right bundle branch block, LAHB : left anterior hemiblock.

여와 관련된 부작용을 관찰하였다.

임상적 호전의 단계는 amlodipine의 투여로 협심증의 증상이 소실된 경우를 현저한 호전, 흉통의 발작회수 및 주당 nitroglycerine 사용량이 amlodipine 투여 전보다 1/2 이하로 감소한 경우를 중등도 호전, 흉통 발작횟수 및 주당 nitroglycerine 사용량이 감소하였으나 amlodipine 투여 전의 1/2이상인 경우를 경도 호전, amlodipine 투여 전후에서 증상의 정도가 변화하지 않은 경우를 효과없음, 그리고 amlodipine 투여에도 흉통 발작횟수나 nitroglycerine 사용량이 증가한 경우를 악화라고 하여 5단계로 나누어 평가하였다. 약물을 투여하면서 2주간격으로 체중, 혈압, 심박수를 측정하였고 10주간의 약물 투여후 화학적 간기능 검사, 전해질 검사, 심전도등을 시행하여 약물 투여전과 비교 관찰 하였다.

관찰결과

1. Amlodipine 투여후의 임상경과

하루 amlodipine 5mg을 사용하였던 대상환자 10예 중 2주째 현저한 호전을 보인 예가 1예(10%), 중등도 및 경도의 호전을 보인 예가 각각 3예(30%)와 4예(40%)이었다. 한편 2주째에 심한 안면홍조와 심계항진으로 약물을 중단한 1예를 제외하고 10주이상 추적관찰이 가능하였던 9예 중 현저한 호전을 보인 예가 1예(11.1%), 중등도 및 경도의 호전을 보인 예가 각각 4예(44.4%)와 3예(33.3%)이었다(Table 3).

2. Amlodipine 투여 전후의 nitroglycerine 요구량의 변화

Nitroglycerine의 주당 요구량은 amlodipine 투여전에는 6~34정 이었으나 1주째에는 1~18정(평균 6.1정), 2주째는 0~8정(평균 4.2정), 4주째는 0~9정(평균 3.2정), 이후 6주, 8주, 그리고 10주째는 0~8정(평균 3.3정)이었다. 한편 nitroglycerine 요구량의 감소 정도를 amlodipine투여 전에 비하여 %로 표시하면 amlodipine투여 2주후부터 nitroglycerine의 요구량이 의의있게 감소하였다(Fig. 2).

Table 3. The clinical course of patients at 2 and 10 weeks after the administration of amlodipine.

Clinical effect*	2 weeks	10 weeks
Markedly improved	1	1
Moderately improved	3	4
Slightly improved	4	3
Stationary	2	1
Worsened	0	0
Withdrawn due to side effects	0	1
Total	10	10

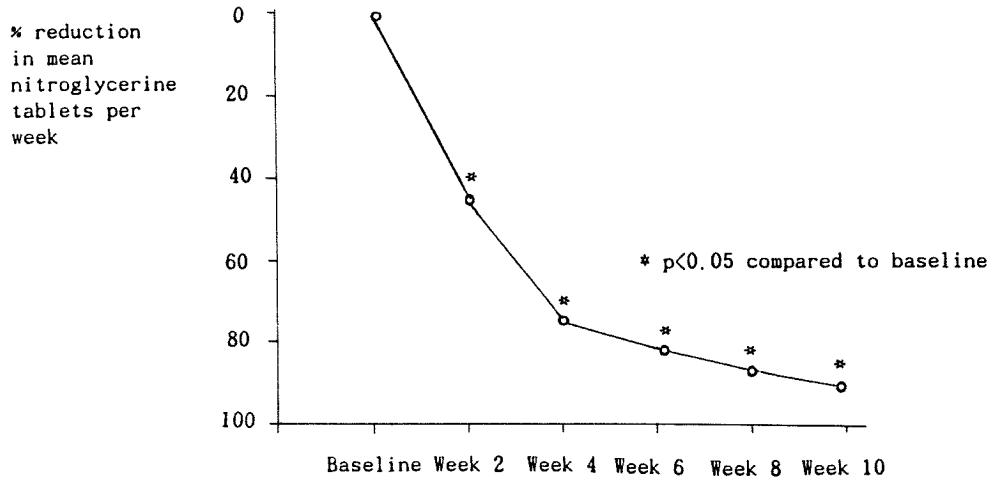

Fig. 2. Percentage reduction in mean number of nitroglycerine tablets/week at baseline and after treatment with amlodipine.

Table 4. The changes of blood pressure and heart rate after the administration of amlodipine

	Before	After	P value
Systolic pressure (mmHg)	136.0± 16.5	117.0± 10.6	<0.01
Diastolic pressure (mmHg)	85.0± 9.7	75.0± 5.3	<0.01
Heart rate (/min)	74.3± 12.8	72.8± 7.6	NS

NS : not significant.

Table 5. The changes of laboratory parameters

	Before	After	P value
FBS(mg/dl)	89± 21	92± 19	NS
Cholesterol(mg/dl)	202± 31	199± 38	NS
SGOT(units/l)	32± 8	28± 7	NS
SGPT(units/l)	29± 7	30± 6	NS
Calcium(mEq/l)	4.8± 0.4	4.7± 0.5	NS
BUN(mg/dl)	17± 10	19± 8	NS
Creatinine(mg/dl)	0.9± 0.6	1.0± 0.5	NS
Uric acid(mg/dl)	5.9± 1.2	6.2± 1.5	NS

NS : not significant.

Table 6. The adverse effect after the administration of amlodipine.

Adverse effect	No
Headache	3
Facial flushing	3
Palpitation	1
Dizziness	1
Urinary difficulty	1

3. Amlodipine 투여 전후의 혈역학적 소견의 변화

Amlodipine 투여후 혈압의 변동은 수축기 혈압이 투여전 136.0± 16.5mmHg에서 투여후 117.0± 10.6mmHg($p<0.01$)로, 이완기 혈압이 투여전 85.0± 9.7mmHg에서 투여후 75.0± 5.3mmHg($p<0.01$)으로 감소하였으나 맥박수는 투여전과 투여후에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

4. 검사실 소견의 변화 및 부작용

Amlodipine 투여 전후 혈당, cholesterol, SGOT, SGPT, calcium, blood urea nitrogen, creatinine 및 uric acid의 변화는 없었다(Table 5). 약물투여에 따른 임상적 부작용으로는 두통과 안면홍조가 각각 3예로 가장많았으며, 그외 심계항진이 1예, 어지러움증이 1예, 배뇨곤란이 1예 있었다. 한편 이들은 모두 일과성이었으나 1예에서는 안면홍조와 심계항진이 심하여 3주째에 약물을 중단하였다(Table 6).

고 안

허혈성 심장질환의 치료는 오랫동안 nitrate계 약물을 사용하였으며 초기에는 이 제제들이 단순히 관상동맥을 확장시켜 혈액공급을 원활하게 하여 효과를 나타낸다고 생각하였다. 그러나 이들 약물이 관상동맥 확장외에 말초혈관에 작용하여 전부하(preload) 및 후부하(afterload)를 감소시켜 심장의 부담을 덜어줌으로써 결과적으로 심장의 산소 소모율이 감소되어 심장의 허혈 상태를 호전시킴을 알게되었으며[8], 이들 약물이 간접적으로 심근보호 효과를 나타내는 반면 Ca 길항제는 직접적으로 심장에 작용하여 효과를 나타낸다[9].

Fleckenstein 등[10]이 최초로 일부 유기화합물이 Ca의 이동을 차단함을 관찰하여 이들을 Ca 길항제라고 명명한 이래 평활근 및 심근수축에서 Ca의 역활에 대한 연구가 진행되어 왔다. Epstein등[11]은 심근내에서는 sarcoplasmic reticulum(SR)계가 골격근에 비해 희박하므로 수축운동은 세포외액내의

Ca농도에 의해 민감하게 영향을 받으며 허혈성 심장에서는 대사변동에 따른 Ca 유출의 저하로 세포내 Ca에 의해 병적상태가 유발된다고 하였다. 즉 허혈상태에서 심장의 대사기능 저하로 발생되는 최초의 병적변화는 ATP의 저하로서 sarcoplasmic reticulum 으로의 Ca 흡수 저하와 Na-K ATPase의 기능 저하가 유발되고 또 세포내 Na 농도가 증가되어 증가된 Na은 세포외로 유출되면서 Ca 유입을 증가 시킨다[12]. Cooley등[13]은 증가된 세포내 Ca은 심장의 부분적 긴장상태를 지속시키고 허혈상태에서 심장의 대사기능 저하로 인한 ATP의 저하는 energy를 필요로 하는 심근이완을 봉쇄하여 더욱 긴장상태를 조장하여 경직된 심장상태(stone heart)를 유발시킨다고 하였다. 한편 Fleckenstein 등[14]은 세포내 Ca의 증가는 mitochondria 내에 Ca 축적을 초래하고 이로 인해 mitrochondria내에서 ATP생성을 억압하는 악순환을 형성한다고 하였고, Bush등[15]은 증가된 Ca은 phospholipase 및 protease등의 효소를 활성화시켜 세포막 구조의 파괴를 유발시켜 결국은 세포가 사망한다고 하였다. 그러므로 허혈상태에서 Ca의 유입을 감소시켜 줌으로써 세포내 Ca농도증가의 완화에 따른 세포보호가 가능하며 Ca channel 차단제가 이러한 효과가 있는 것으로 보고되고 있다[15,16]. 또한 amlodipine의 심근 보호작용에 관하여 Nayler등[17]은 amlodipine을 일정기간 투여한 후에 심장관상동맥을 폐쇄시킬 경우 관상동맥의 측부 순환의 혈액량을 증가시킴으로써 심장 수축력을 유지하거나 조기 회복할 수 있다고 하였다. 협심증에 대한 효과는 본 고찰에서도 amlodipine의 경구 투여후 2주에 10예중 8예(80.0%), 10주에 9예 중 8예(88.9%)에서 협심증 증상의 완화를 관찰할 수 있었다.

현재까지 임상에서 이용되고 있는 Ca 차단 제제로 verapamil, diltiazem 및 nifedipine 등이 있으며 이들은 구조는 물론 작용효과나 강도가 서로 다르다[4, 5, 18]. Nifedipine은 이중 가장 강한 혈관확장 작용을 가지며 동맥압의 감소 즉 후부하를 감소시켜 심근의 산소소모량을 감소시키고 관상동맥의 확장으로 관상동맥 혈액량을 증가시킨다.

Amlodipine은 구조적으로 1,4-dihydropyridine계의 Ca차단제이나 nifedipine 과는 달리 dihydropyridine ring의 2번째 위치에 side chain을 가지고 있다[6]. 이로 인해 amlodipine은 생리학적 PH에서 90% 이상이 이온화된 형태로 존재하고 체내 분포율이 높으므로 투여후 6~12시간에 혈중내 최고치에 도달하고 약 35~50시간의 긴 혈청반감기를 가지고 있어 1일 1회 복용으로 유효하다. Amlodipine은 또한 경구투여로 64%에서 생화학적으로 유효하고 혈중내에서 97%가 단백질과 결합되어 있으며, 소변과 대변을 통해 배설되고 그 중 10%는 구조적으로 변하지 않은 채 배설된다[6, 19].

Amlodipine에 의한 혈역학적인 변화는 관상동맥 및 말초혈관의 확장으로 인하여 amlodipine을 정맥주사할 경우 반사적으로 심박출량, 맥박수 및 심근수축력의 증가를 초래하나 이는 β 수용체 차단에 의해 감소될수 있으며 amlodipine은 보다 혈관에 특이적으로 작용하므로 현저한 수축력이나 수축시간의 연장 등은 관찰되지 않는다고 하였다[20, 21]. 본 고찰에서도 amlodipine을 투여하는 동안 맥박수의 증가는 관찰되지 않았다. 한편 amlodipine의 항 협심증 효과외에 고혈압 환자에서 혈압을 강하시키는 효과는 혈관 확장 뿐아니라 신장의 Na 재흡수에 직접적인 영향을 주어 이뇨작용을 나타내기 때문인 것으로 알려져 있다[22].

Amldipine같은 dihydropyridine계의 Ca 길항제 약물의 가장 많은 합병증은 두통으로 약 10%에서 관찰되며 그외 저혈압, 안면홍조, 빈맥등이 나타난다고 보고되고 있으며[23], 본 고찰에서도 유사한 합병증을 관찰할 수 있었고 1예에서는 안면홍조와 심계항진이 심하여 약물을 중단하였다.

요 약

안정성 협심증 환자 10예에서 amlodipine을 단독 또는 병용하여 10주간 투여후 임상증상, 혈역학적인 변화 및 부작용 등을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Amlodipine 투여후 2주에 8예(80.0%), 10주에 8예(88.9%)에서 협심증 증상의 완화를 관찰하였으며, 주당 nitroglycerine 요구량의 감소를 보였다.

2) Amlodipine 투여전후 수축기 혈압은 투여전 136±16.5mmHg에서 투여후 117.0±10.6mmHg ($p<0.01$)으로, 이완기 혈압은 투여전 85.0±9.7

mmHg에서 투여후 75.0±5.3mmHg($p<0.01$)으로 감소하였으나 맥박수는 변화가 없었다.

3) 부작용으로는 두통과 안면홍조가 각각 3예, 심계항진 1예, 어지러움증 1예, 배뇨곤란이 1예 있었으나 모두 일과성이었으며 투약을 중단할 정도로 심한 부작용이 나타난 예는 1예에서 관찰되었다.

References

1) Antman EM, Stone PH, Muller JE, Brownwald E : *Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders ; Part 1, Basic and clinical electrophysiologic effects. Ann Intern Med 93 : 875-885, 1980*

2) Landmark K, Refsum H : *Calcium, calcium-antagonistic drugs and the heart. Acta Pharmacol Toxicol 43(suppl 1) : 15-32, 1978*

3) Kaltenbach M, Hopt R, Kober G, Bussman WD, Keller M, Petersen Y : *Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. Br Heart J 42 : 35-42, 1979*

4) Henry PD : *Comparative pharmacology of calcium antagonists ; nifedipine, verapamil and diltiazem. Am J Cardiol 46 : 1047-1058, 1980*

5) Kawai C, Konishi T, Matsuyama E, Okazaki H : *Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine on the sinoatrial and atrioventricular nodes. Experimental and clinical studies. Circulation 63 : 1035-1042, 1981*

6) Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG : *pharmacologic profile of amlodipine. Am J Cardiol 64 : 10I-20I, 1989*

7) Fleckenstein A, Frey M, Zorn J, Fleckenstein-Grun G : *Amlodipine, a new 1, 4-dihydropyridine calcium antagonist with a particularly strong antihypertensive profile. Am J Cardiol 64 : 21I-34I, 1989*

8) Mason DT, Zelis R, Amsterdam EA : *Actions of nitrates on the peripheral circulation and myocardial oxygen consumption ; significance in the relief of angina pectoris. Chest 59 : 296, 1971*

9) Fleckenstein A : *Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemaker and vascular smooth muscle. Ann Rev Pharmacol 17 : 146-166, 1977*

10) Fleckenstein A, Tritthart H, Fleckenstein B, Herbst A, Grun G : *A new group of competitive Ca-antagonist(Iproveratril, D 600, Prenylamine) with highly potent inhibitory effects on excitation-contraction coupling in mammalian myocardium. Pflueger Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere 307 : R25, 1969*

11) Epstein FH : *Mechanism of action of calcium-channel blocking agents. New Engl J Med 307 : 1618-1627, 1982*

12) Henry PD, Shuchleib R, Davis J, Weiss ES, Sobel BE : *Myocardial contracture and accumulation of mitochondrial calcium in ischemic rabbit heart. Am J Physiol 233 : H667-H684, 1977*

13) Colley DA, Reul GJ, Wukasch DC : *Ischemic contracture of the heart : stone heart. Am J Cardiol 29 : 575-577, 1972*

14) Fleckenstein A : *Drug-induced changes in cardiac energy. Adv Cardiol 12 : 183-197, 1974*

15) Bush LR, Li YP, Shlafter M, Jolly SR, Lucchesi BR : *Protective effects of diltiazem during myocardial ischemia in isolated cat hearts. J Pharmacol Exp Ther 218 : 653-661, 1981*

16) Nayler WG, Ferrari R, Williams A : *Protective effects of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium. Am J Cardiol 46 : 242-248, 1980*

17) Nayler WG : *Amlodipine pretreatment and the ischemic heart. Am J Cardiol 64 : 65I-70I, 1989*

18) Millard RW, Lathrop DA, Group G, Ashraf M, Grupp IL, Schwartz A : *Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents ; Potential mechanism. Am J Cardiol 49 : 499-506, 1982*

19) Gross GJ, Farber NE, Pieper GM : *Effects of amlodipine on myocardial ischemia-reperfusion injury in dogs. Am J Cardiol 64 : 94I-100I, 1989*

20) Dunlap ED, Plowden JS, Lathrop DA, Millard RW : *Hemodynamic and electrophysiologic effects of amlodipine, a new calcium channel blocker. Am J Cardiol 64 : 71I-77I, 1989*

21) Hoff PT, Tamura Y, Lucchesi BR : *Cardioprotective effects of amlodipine in the ischemic-reperfused heart. Am J Cardiol 64 : 101I-116I, 1989*

22) Loutzenhiser RD, Epstein M, Fischetti F, Horton C : *Effects of amlodipine on renal hemodynamics. Am J Cardiol 64 : 122I-128I, 1989*