

경증 및 중등도 본태성고혈압환자에서의 Amlodipine 단독요법

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

박성욱 · 두영철 · 김원호 · 송재관 · 김재중 · 박승정 · 이종구

= Abstract =

Amlodipine Monotherapy in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension

Seong-Wook Park, M.D., Young Cheoul Doo, M.D., Won Ho Kim, M.D.,
Jae-Kwan Song, M.D., Jae-Joong Kim, M.D.,
Seung-Jung Park, M.D., Jong-Koo Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Asan Medial Center, College of Medicine,
University of Ulsan, Seoul, Korea*

Background : A clinical trial was done to evaluate the antihypertensive efficacy and side effects of amlodipine, a new long-acting calcium antagonist, in patients with mild to moderate essential hypertension.

Methods and Results :

- 1) The study patients consisted of 18 men and 12 women, and the mean age was 49 years. Amlodipine monotherapy (5~10mg) was continued for 12 weeks.
- 2) Blood pressure dropped significantly in 4 weeks and in 8 weeks, and well maintained throughout the study period. The mean-pressure drop was 32.9/20.8mmHg after 12 weeks.
- 3) Heart rate did not change significantly with amlodipine therapy.
- 4) Optimal dose for effective pressure-drop was 10mg in 57% of patients. Overall good antihypertensive effect was achieved in 83% of patients.
- 5) All of the laboratory parameters including blood chemistry, glucose, lipid and electrolytes did not change significantly after 12 weeks.
- 6) Side effects were mild in nature(gastrointestinal discomfort in 3, dry mouth in 1, weakness in 1, dizziness in 1 and headache in 1 patient).

Conclusion : Amlodipine monotherapy with 5 to 10mg once a day regimen is effective and well tolerated in the patients with mild to moderate essential hypertension.

KEY WORDS : Amlodipine · Essential hypertension.

서 론

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

1960년대부터 발견되어¹⁾ 사용되어 오던 종래의 칼슘길항제는 혈중반감기가 짧아서 고혈압환자에서 1일 수회 투여해야하는 불편한 점이 있으나 amlodipine은 생체이용율이 높고 반감기가 길어서 1일 1회 복용으로 혈압조절이 가능한 것으로 알려져 있다^{2,3,4)}.

저자들은 경증 및 중등도의 본태성고혈압 환자들을 대상으로 amlodipine을 단독 투여하여 강압 효과 및 부작용 등을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다:

방 법

1. 대상환자

1991년 7월 부터 1992년 3월까지 서울중앙병원 내과외래에서 진료한 본태성고혈압환자로서 1주 이상의 간격을 두고 측정된 확장기 혈압이 95~120 mmHg 범위이며 본 임상연구에 동의한 환자를 대상으로 하였다. 대상환자는 항고혈압약물요법을 처음 시작하거나 적어도 2주이상 투약을 중지한 상태였고, 중증의 고혈압, 속발성고혈압 환자, 약물과민반응의 병력이 있는 환자, 심부전이나 협심증 등의 심장질환, 신장 및 간기능 장애자, 임신이나 수유의 가능성이 있는 환자 및 기타 전신질환이 있는 환자들은 대상환자에서 제외하였다.

2. 시험약제

Amlodipine은 한국Pfizer 제약사업부에서 제공한 5mg, 10mg 단위약(Norvasc®)을 이용하였다.

3. 방 법

Fig. 1과 같은 방법으로 12주간 투약을 진행하였는데, 약물투여전에 적어도 2회이상 혈압을 측정하고 기본적인 검사를 실시하였다. 약물투여는 5mg 부터 시작하여 4주후 강압효과가 불충분한

경우는(확장기 혈압이 95mmHg이상) 10mg으로 용량을 증가하였다. 환자의 관찰은 진료시마다 5분이상 안정한 상태의 좌위에서 상박부 혈압 및 심박수를 측정하고, 문진과 질문지를 이용하여 부작용 여부와 순응도(compliance) 및 병용약 유무를 파악하였다.

임상검사는 투약전과 amlodipine 투여 12주후에 실시하였고 검사항목은 CBC, Platelet, Urinalysis, Blood chemistry(Ca, BUN, Cr, Uric acid, GOT, GPT, Alkaline phosphatase, Na, K, Cholesterol, Triglyceride, HDL), 심전도, 흉부 X-선촬영 및 안저검사를 시행하였다.

4. 결과의 분석

수축기, 확장기 혈압, 심박수 및 임상검사 소견을 paired T-test 를 이용하여 분석하였고 P value 가 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 통계자료는 평균±표준편차로 표시하였다.

결 과

1. 관찰대상

대상환자 30예의 성별은 남자 18명, 여자 12명 이었고 평균 연령은 49세(31~68세)였으며, 이중 경증(확장기혈압; 95~104mmHg)이 10예, 중등증(확장기혈압; 105~120mmHg)의 고혈압환자가 20 예였다.

2. 강압효과

관찰기간중 amlodipine투여에 따른 혈압 및 맥박의 변화는 Table 1과 같다. 투약시작전 2회에 걸쳐 측정된 수축기혈압은 170.0±17.4mmHg, 169.9±13.1mmHg였고, 이는 amlodipine투여후 4주(148.6

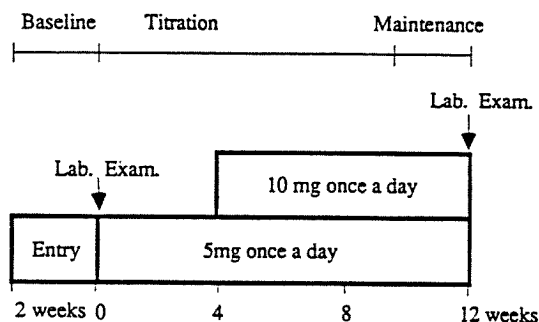


Fig. 1. Dosing schedule for amlodipine monotherapy.

Table 1. Changes of blood pressure and heart rate with amlodipine monotherapy

| | Systolic BP(mmHg) | Diastolic BP(mmHg) | Heart Rate(beat/min) |
|-----------|-------------------|--------------------|----------------------|
| Basal (1) | 170.0±17.4 | 108.4±8.3 | 74.2±9.4 |
| Basal (2) | 169.0±13.1 | 106.0±7.8 | 75.9±8.1 |
| 4 week | 148.6±12.2 | 94.6±8.0 | 78.2±12.3 |
| 8 week | 142.0±14.5 | 90.5±10.2 | 78.8±12.1 |
| 12 week | 137.0±14.6 | 85.2±8.2 | 79.1±16.0 |

* : $p<0.0001$, ** : $p<0.05$ NS : not significant

±12.2mmHg, $p<0.0001$)에 유의하게 감소하였고 8주후에는 142.0±14.5mmHg로 4주에 비해 더욱 감소하였으며($p<0.05$) 그이후 강압효과는 12주까지 계속 유지되었다. 확장기혈압은 투여전 108.4±8.3mmHg, 106.0±7.8mmHg에서 amlodipine 투여 후 4주만에 94.6±8.0mmHg로 감소하였고($p<0.0001$) 8주후에는 90.5±10.2mmHg로서 4주에 비해 더욱 감소하였고($p<0.05$) 그이후 강압효과는 12주까지 지속되었다. Amlodipine 투여에 따른 맥박의 변화는 전체적으로는 맥박수가 약간 증가하는 경향을 보였을뿐 통계적으로 유의한차이는 없었다.

Amlodipine투여후 12주에 강압효과는 투여전에 비하여 수축기혈압이 32.9mmHg, 확장기혈압이 20.8mmHg 감소하였고 맥박은 분당 5회 증가하였다. 이 변화를 도식화하면 Fig. 2와 같다. 이상의 강압효과를 나타낸 최종치료기까지의 amlodipine 용량은 5mg 투약군이 13예, 10mg 투약군이 17예로서 약 57%의 환자에서 10mg의 용량이 필요하였다. 전체 30명의 환자중 확장기 혈압이 10mmHg 이상 감소한경우는 25예(83%), 5~9mmHg 감소한 경우가 2예, 4mmHg 이하의 변화를 보인 경우가 3예로, 27예에서 만족할만한 강압효과를 얻었다.

3. 임상검사소견.

약물투여전 및 종료후의 임상검사소견은 Table 2와 같다. CBC, 요검사, 혈청 생화학검사소견은 전, 후에 차이가 없었고 그외 심전도 소견이나 흉부 X-선사진 소견에는 변화가 없었다.

4. 부작용

투약을 중단할 정도의 심각한 부작용은 없었으나 1예에서 두통이 심하였고 1예에서는 현훈이 심하여 임상연구 종료후 다른 약으로 대체하기를 원하였다. 그외의 부작용으로는 구갈 1예, 무력감 1예 및 소화

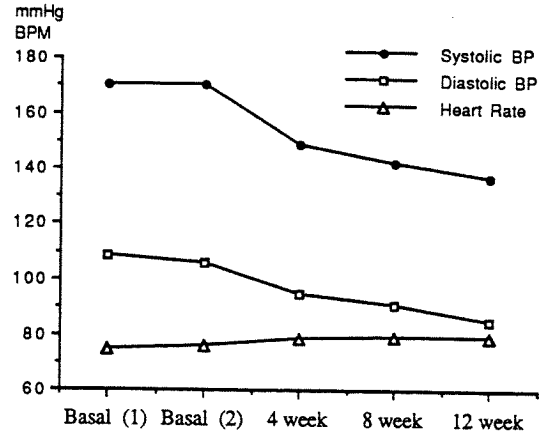


Fig. 2. Changes of blood pressure and heart rate with amlodipine monotherapy.

Table 2. Changes of hemogram, blood chemistry and electrolytes with amlodipine therapy.

| | baseline | after 12 weeks |
|-------------------------------|---------------|----------------|
| Hemoglobin (g/dl) | 13.9 ± 1.9 | 13.6 ± 1.3 |
| Hematocrit (%) | 40.9 ± 5.8 | 40.1 ± 3.9 |
| WBC×10 ³ (m4) | 6.17± 1.70 | 5.85± 0.96 |
| Platelet×10 ³ (m4) | 247. 2± 70.5 | 260.2 ± 64.2 |
| Creatinine (mg/dl) | 0.9 ± 0.2 | 0.8 ± 0.2 |
| Glucose (mg/dl) | 99.0 ± 20.8 | 96.7 ± 6.1 |
| Uric acid (mg/dl) | 6.0 ± 1.8 | 5.8 ± 1.4 |
| AST ¹⁾ (IU/L) | 22.3 ± 11.6 | 17.8 ± 6.0 |
| ALT ²⁾ (IU/L) | 20.8 ± 15.3 | 15.8 ± 8.4 |
| Alk. P ³⁾ (IU/L) | 137.2 ± 45.7 | 144.6 ± 4.30 |
| Sodium (mEq/L) | 141.8 ± 1.5 | 138.5 ± 1.9 |
| Potassium (mEq/L) | 4.1 ± 0.4 | 4.1 ± 0.4 |
| Calcium (mg/dl) | 9.5 ± 0.4 | 9.5 ± 0.4 |
| Cholesterol (mg/dl) | 199.7 ± 25.7 | 214.4 ± 15.4 |
| Triglyceride (mg/dl) | 236.8 ± 115.3 | 208.8 ± 99.3 |
| HDL ⁴⁾ (mg/dl) | 37.7 ± 10.1 | 47.9 ± 9.4 |

1) : Aspartate aminotransferase,

2) : Alanine aminotransferase

3) : Alkaline phosphatase,

4) : High densitv lipoprotein-Cholesterol

장애 3예를 관찰할 수 있었다.

고 안

본태성고혈압 환자에서 말초혈관의 저항이 증가하는 것은 혈관평활근 세포내로의 칼슘유입이 증가된 것에 기인한다^{5,6)}. 칼슘길항제는 세포막을 통한 칼슘의 유입을 억제하여 세포내 칼슘을 감소시키고, 따라서 강력한 혈관확장작용을 일으키며 수축기 및 확장기혈압을 하강시키고 그 부작용이 적기때문에 본태성고혈압환자의 치료에 일차적인 선택약제로 사용되고있다^{7,8)}. Fleckenstein 등에 의해 칼슘길항제가 처음 발견된 이후¹⁾ 가장 널리 사용된 것은 nifedipine, diltiazem, verapamil, nifedipine 등이며, 이들은 각각의 생화학적 특성에 차이가 있으나, 모두 생체이용률(bioavailability)이 낮고, 간에서의 일차적인 대사(first pass metabolism)가 많고 배출반감기(elimination half life)가 짧다는 유사한 성격이 있다²⁾. 이들 약제로 고혈압을 조절하기 위해서는 1일 수회의 복용이 필요하고, 따라서 장기적인 치료에서 그 순응도(compliance)가 떨어지므로 보다 작용시간이 긴 새로운 제 2 세대 칼슘길항제가 연구개발되기 시작하였다⁹⁾.

Amlodipine은 dihydropyridine계열의 칼슘길항제로서 원형(prototype)인 nifedipine과 유사한 구조를 갖고있다. 그러나 nifedipine의 혈장반감기가 1.7시간인데 반하여 amlodipine은 경구투여후 혈장반감기가 약 45시간으로 훨씬 길고, 생체이용률 역시 64%로서 nifedipine의 56%보다 높아서 1일 1회 요법에 적당한 특성을 갖고 있다^{10,11)} 그밖에 amlodipine이 갖는 약리학적인 효과는 허혈-재관류 모델을 이용한 동물실험에서 심근보호작용이 있고¹²⁾, 사람에서는 말초저항을 현저히 감소시켜 후부하(afterload)를 감소시키는 특성에 의해 심박출량을 증가시키고, 박출작업양(stroke work)을 감소시키고, 심근허혈환자에서 심근으로의 산소 공급을 증가시켜 협심증환자의 운동능력을 개선시키는 효과가 있다¹³⁾. 동물실험에서는 높은 농도에서 심근수축력을 약하게 억제하지만 관동맥질환을 가진 환자에서 단기간 투여할 때에는 이런 작용은 관찰되지 않았다.

Amlodipine을 이용하여 본태성고혈압환자를 대

상으로 항고혈압효과를 규명한 임상연구는, amlodipine의 강압효과가 위약(placebo)에 비해 매우 우수하다는¹⁴⁾ 연구결과를 시발로, 구미에서 많이 시행되었다. 영국에서 시행된 대단위 연구(multi-center trial)에서는 verapamil과 amlodipine을 이용하여 경증 및 중등도의 본태성고혈압환자를 대상으로 이중맹검방법으로 강압효과를 비교하였다¹⁵⁾ Amlodipine군에서는 amlodipine 2.5~10mg q.d., verapamil군에서는 verapamil 80~160mg b.i.d.로 8주간 투여한 후 강압효과를 비교한 바, amlodipine군에서는 수축기/확장기혈압이 11.9/7.0mmHg, verapamil군에서는 7.7/4.6mmHg 하강하여 amlodipine 1일 1회 요법이 verapamil 1일 2회 요법보다 우수한결과를 나타내었다. Rofman 등은¹⁶⁾ 가장 많이 사용되는 이뇨강압제의 하나인 hydrochlorothiazide와 amlodipine의 강압효과 및 부작용 등을 비교분석하였다. 139명의 환자를 대상으로 hydrochlorothiazide 25~100mg q.d.와 amlodipine 2.5~10mg q.d.로 투여하였을 때 12주 후의 강압정도는 hydrochlorothiazide군이 16/11mmHg, amlodipine군이 16/12mmHg로서 대등한 성적이었었고, 치료와 관련된 부작용은 amlodipine군이 약간 많았으나 (46.7% vs. 25.5%), 저칼륨혈증, 고요산혈증 등의 검사실소견의 이상은 hydrochlorothiazide군에서 많았다. 그의 Burris 등의 연구에서도 amlodipine과 hydrochlorothiazide의 강압효과는 대등한 것으로 보고되었다¹⁷⁾. 베타차단제인 atenolol과 amlodipine을 비교연구한 결과들을 보면^{18,19)}, 8주의 치료기간후 확장기혈압이 90mmHg 이하로 감소한 경우를 유의한 강압효과로 정의하였을 때, atenolol 65%, amlodipine 61%의 강압효과를 보여 대등한 성적이었었고, 서맥이나 금단증상 등의 부작용은 amlodipine이 적었다.

본 연구에서는 경증 및 중등도의 본태성고혈압 환자 30예를 대상으로 amlodipine을 12주 투여하여 table 1과 같은 강압효과를 얻었으며, 12주말에는 평균 33.0/20.8mmHg의 혈압 강하가 관찰되었고, 전체환자의 83%에서 확장기혈압이 10mmHg이상 감소하는 만족할 만한 결과를 얻을 수 있었다.

부작용은 투약을 중단할 정도의 심각한 것은 없었고 소화장애가 3예 (10%), 구갈, 전신허약감, 현훈 및 두통이 각 1예(3%)씩 관찰되어서 일반적인

칼슘길항제가 갖는 부작용의 발현으로 생각되었고, 타약제와의 부작용 발현 빈도의 비교에 관해서는 이중맹검 시험등의 보다 체계적인 연구가 필요하리라고 생각된다.

요 약

연구배경 :

칼슘길항제 중에서 작용시간이 긴 amlodipine을 본태성고혈압환자에게 단독 투여하여 그 효과 및 부작용을 조사하고자 하였다.

방 법 :

1991년 7월부터 1992년 3월까지 서울중앙병원 내과 외래에서 진료한 경증에서 중등도의 본태성 고혈압 환자 30명을 대상으로 amlodipine을 5~10 mg, 1일 1회 단독요법으로 12주간 경구 투여하여 다음과 같은 결 과를 얻었다.

결 과 :

1) 대상환자는 30명으로 남자 18예, 여자 12예 였고, 평균연령은 49세였으며, 경증고혈압 10예, 중등증 고혈압 20예였다.

2) 강압효과는 치료시작전 169.9/106.0mmHg에서 4주에 148.6/94.6mmHg, 8주에 142.0/90.5 mmHg로 유의하게 감소하여 그 효과는 지속되었고 치료종료시는 137.0/85.2mmHg로 감소하여, 치료 시작전에 비해서 평균 32.9/20.8mmHg 하강하였다.

3) 강압효과를 나타낸 최종치료기까지의 amlodipine의 용량은 5mg 투여군이 13예, 10mg 투여군이 17예로서 57%에서 10mg의 용량이 필요하였다.

4) Amlodipine 투여에 따른 맥박수의 변화는 전반적으로 약간 증가하는 경향이었으나 통계적으로 차이는 없었다.

5) 임상검사 소견은 약물투여 전후 차이가 없었다.

6) 부작용은 소화 장애 3예, 구갈, 허약감, 두통, 현훈, 무력감 등이 각 1예씩에서 있었으나 증상이 경미하였다.

결 론 :

이상의 결과로 경증 및 중등도의 본태성고혈압 환자에서 amlodipine 1일 1회 단독요법은 유효한 치료법으로 사료되고, 장기적인 치료효과 및 부작용에 대해서는 추후 계속관찰이 필요하다고 하겠다.

References

- 1) Fleckenstein A : *A history of calcium antagonists.* *Circ Res* 52(Suppl I) : 3-16, 1983
- 2) Reid JL, Meredith PA, Donnelly R, Elliot HL : *Pharmacokinetics of calcium antagonists.* *J Cardio-vasc Pharmacol* 12(suppl 7) : S22-S26, 1988
- 3) 권혁문 · 김현승 · 장양수 · 임상옥 · 신은택 · 김경철 : *Amlodipine*의 강압효과에 관한 연구. 순환기 제21 권 제6호 : 1225-1230, 1991
- 4) 김백수 · 박기남 · 광병수 · 최용석 · 전은석 · 박종훈 : 본태성 고혈압에서 *Amlodipine*(Norvasc)의 강압효과에 대한 임상적 관찰. 순환기 제22 권 제1호 : 151-159, 1992
- 5) Hulthen UL, Bolli P, Amann FW, et al : *Enhanced vasodilation in essential hypertension by calcium channel blockade with verapamil.* *Hypertension* 4 (Suppl II) : 26, 1982
- 6) Robinson BF, Dobbs BJ, Bayley S : *Response of forearm resistance vessels to verapamil and sodium nitroprusside in normotensive and hypertensive men : Evidence for a functional abnormality of vascular smooth muscle in primary hypertension.* *Clin Sci* 63 : 33, 1982
- 7) Spivack C, Ocken S, Frishman WH : *Calcium antagonists : Clinical use in the treatment of systemic hypertension.* *Drugs* 25 : 154, 1983
- 8) Frishman WH, Stroh JA, Greenberg SM, et al : *Calcium-channel blockers in systemic hypertension.* *Med Clin North Am* 72 : 449, 1988
- 9) Opie LH : *Calcium channel antagonists. Part V Second generation agents.* *Cardiovasc Drugs Ther.* 2 : 191, 1988
- 10) Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Van de Linde J, et al : *Nifedipine : kinetics and dynamics in healthy subjects.* *Clin Pharmacol Ther* 35 : 742, 1984
- 11) Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, et al : *The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily.* *Br J Clin Pharmacol* 22 : 21, 1986
- 12) Hoff PT, et al : *Cardioprotective effects of amlodipine in ischemic-reperfused heart.* *Am J Cardiol* 64 : 101I, 1989

- 13) Kinnard DR, Harris M, Hossack K : *Endurance testing for evaluation of antianginal therapy with amlodipine, a calcium channel blocking agent. JACC* 12(3) : 791, 1988
- 14) Mroczek WJ, Burris JF, Allenby K : *A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S79, 1988
- 15) 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, 1988
- 16) Rofman BA : *Long-term open evaluation of amlodipine versus hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S94, 1988
- 17) Burris 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, 1988
- 18) Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, Johnson BF, Reeves RL, Wombolt DG : *A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate systemic hypertension. J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S103, 1988
- 19) De Bruijin, Cocco G, Tyler HM, and coinvestigators : *Multicenter placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol* 12(Suppl 7) : S107, 1988