

본태성 고혈압에 대한 Felodipine(Munobal®)의 장기투여효과*

— 강압효과 유지 및 안전성에 관하여 —

인제대학교 의과대학 내과학교실, 서울백병원

송영수 · 김정수 · 최석구 · 유원상

= Abstract =

Effect of the Long-term Therapy with Felodipine (Munobal®) in Patients with Essential Hypertension

— With Reference to Persistence of it's Antihypertensive Effect and Safety —

Young Soo Song, M.D., Jeong Soo Kim, M.D.,

Suck Koo Choi, M.D., Won Sang Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University, Seoul Paik Hospital, Seoul, Korea

Background : Hypertension is a major and growing public health problem and it calls for life-long management. The antihypertensive agents are still playing major roles in the management of hypertension. We studied the effect of the long-term therapy with a new calcium channel blocker, felodipine in patients with essential hypertension.

Methods : We recruited 31 patients with mild to moderate essential hypertension and gave them 5mg (1 tablet) of felodipine(Munobal®) once daily for 12 months. We measured the blood pressure and the heart rate every month and tried to detect any untoward symptoms and signs during the whole observation period. Baseline work-up for the hypertensive patients were done as usual before and after the study.

Results : The average systolic and diastolic blood pressures were $162.7 \pm 9.7/99.6 \pm 7.4$ mmHg respectively before the administration and they came down to the level of $139.7 \pm 15.0/87.3 \pm 8.6$ mmHg respectively at the end of the 1st month ($P < 0.05$). This trend was maintained during the whole observation period, so they were $141.2 \pm 11.0/85.6 \pm 8.2$ mmHg respectively at the end of the study ($P < 0.05$). Untoward drug reactions such as gastrointestinal troubles, facial edema, leg edema, chest pain and headache were present in 11 patients (35%) but they were not serious. There was no case in which the drug was withdrawn. There was one case in which the level of the serum triglyceride increased after the administration of the drug.

Conclusion : Felodipine has good and persistent hypotensive effect and it is safe and easy to use.

KEY WORDS : Essential hypertension · Felodipine.

*본 논문의 요지는 1993년 제45차 대한내과학회에서 발표되었음.

서론

고혈압은 주요한 공공보건 문제 중의 하나로서 대개 일생동안의 치료를 필요로 한다. 고혈압의 치료에는 아직도 항고혈압제의 투여가 주종을 이루고 있으며, 장기투약의 성공을 위해서는 사용하는 약제의 약효와 안전성이 우수해야 한다. 최근 새롭고 우수한 약제들이 많이 개발되고 있다.

Felodipine은 디하이드로피리딘계의 2세대 칼슘길항제로서 선택적으로 혈관의 평활근을 이완시키는데 특히 말초 소동맥에 작용하여 전신 혈관저항을 감소시키므로서 혈압을 강하시키고 심박출량을 증가시킨다.

저자들은 이미 Felodipine 5mg 내지 10mg을 8주간 투여하여 그 강압효과와 안전성을 보고한 바 있으며¹⁾, 이번에 1년의 추적기간을 마친 환자들의 자료를 정리하여 장기투여시 강압효과 유지 및 안전성을 검토하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

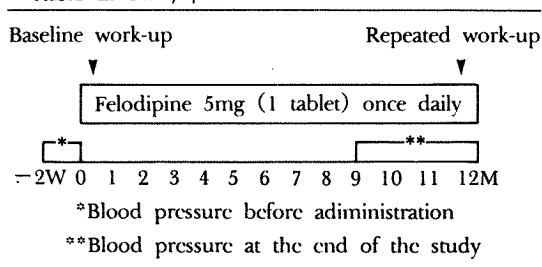
연구 대상 및 방법

1991년 7월부터 인제대학교 서울백병원 내과 외래에서 진단받은 경증 및 중등증 본태성 고혈압환자를 대상으로 했다. 남자 17명 여자 14명 계 31명이었으며 이들의 평균 연령은 60세 (범위 42세~72세)였다. 경증 (확장기압 90~104mmHg) 22명, 중등증(확장기압105~114mmHg) 9명이었다 (표1 참조). 투약전 병력 청취 및 이학적검사, 혈액 및 소변검사, 흉부 X선검사, 심전도검사 그리고 안저검사 등을 실시한 후 felodipine (Munobal®) 5mg을 1일 1회 12개월간 계속 투약하였고, 연구종료시 위의 검사들을 반복 실시하였다. 관찰기간중 혈압에 영향을 주는 다른 종류의 강압제, 항협심

Table 1. Patient profile

No.of patient	Enlisted	31
Sex	Male	17
	Female	14
Average age(years)		60
Severity	Mild	22
	Moderate	9

Table 2. Study protocol



증제제 등은 사용을 가능한 한 제한하였다. 전 관찰기간 동안 매달 혈압 및 맥박을 측정하고 부작용을 문진하여 기록하였고, 투약전 혈압은 투약 2주전의 혈압과 투약직전의 혈압의 평균으로, 연구종료시 혈압은 투약 9개월말의 혈압과 12개월말의 혈압의 평균으로 정하였다 (표 2 참조). 또한 저자들이 수정하여 사용하고 있는 항고혈압제의 유용도 검정방법에 따라¹⁾ 투약전 혈압과 연구종료시 혈압을 비교하여 유효율, 혈압정상화율, 안전도 및 유용도 등을 구하였다. 통계처리는 paired t-Test로 검정하였다.

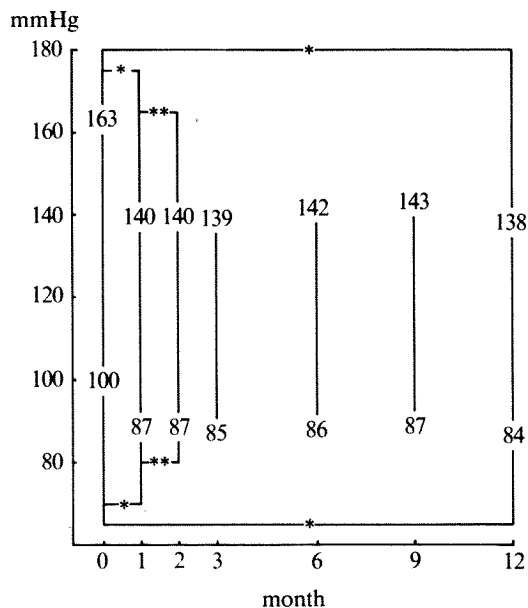


Fig. 1. Sequential change of BP in 31 hypertensives administered felodipine 5mg once daily for 12 months.

*paired t-test between initial blood pressure and post 1 month blood pressure p-value<0.05

**paired t-test between post 1 month blood pressure and 2 months blood pressure p-value>0.05

결 과

1. 강압효과의 유지 (그림 1참조)

수축기 혈압은 투약전 $162.7 \pm 9.7\text{mmHg}$ 에서 투약 1 개월후 $139.7 \pm 15.0\text{mmHg}$ 로 통계적으로 유의한 하강을 보였고 ($P < 0.05$) 이러한 강압효과는 관찰기간 동안 계속 유지되어 연구종료시 수축기 혈압은 $141.2 \pm 11.0\text{mmHg}$ 였다($P < 0.05$).

확장기혈압은 투약전 $99.6 \pm 7.4\text{mmHg}$ 에서 투약 1개월후 $87.3 \pm 8.6\text{mmHg}$ 로 역시 통계적으로 유의한 하강을 보였고 ($P < 0.05$) 관찰기간 동안 계속 유지되어 연구종료시 확장기혈압은 $85.6 \pm 8.2\text{mmHg}$ 였다 ($P < 0.05$).

2. 부작용 (표 3 참조)

총 11명의 환자들에서 (35%) 14건의 부작용이 보고되었다. 위장장애, 안면부종, 하지부종, 흉통, 두통 등이었으나 대부분 경미하여 투약을 중단한 예는 없었다.

3. 임상검사

72세 남자 환자에서 중성지방이 $248 - > 368 - > 410\text{mg/dl}$ 로 증가경향을 보였으나 투약은 계속하였고 나머지 전 예에서는 투약전후 큰 변화는 관찰되지 않았다.

4. 종합평가(표 4 참조)

연구종료시 투약전대비해 수축기혈압이 20

Table 3. Side reactions

Symptom	Incidence
GI trouble	4
Indigestion	2
Abdominal fullness	1
Constipation	1
Edema	4
Facial	2
Pedal	2
Chest pain	2
Headache	1
Back pain	1
Dizziness	1
Palpitation	1
14 in 11 patients	

Table 4. Rating of effectiveness

Rating of hypotensive effect	97 %
Normalization	84 %
Safety of drug	90 %
Overall usefulness	74 %

Rate of hypotensive effect : No. of patients who showed good hypotensive effect/No. of total patients.

Normalization : No. of patients whose blood pressure came down under $150/90\text{mmHg}$ /No. of total patients.

Safety of drug : No. of patients who did not show any side reaction/No. of total patients.

Overall usefulness : No. of patients whose results were very useful or useful/No. of total patients.

mmHg이상 확장기혈압이 10mmHg 이상 하강을 보인 예는 2예, 수축기 혈압이 10mmHg 이상 확장기혈압이 5mmHg 이상 하강을 보인예는 28예로 모두 30예에서 저자들의 기준에 따른 유효한 강압효과를 나타내어 강압유효율은 97 %였고 연구종료시 혈압이 $150/90\text{mmHg}$ 미만인 예가 26예여서 혈압정상화율은 84 %였다. 부작용이 보고되었던 11 예 중 이의 교정을 위해 약물투여가 필요했던, 임상적으로 유의한 부작용이 관찰된 예는 3예 뿐이어서 안전도는 90 %였다. 이상을 종합한 전반적인 유용도는 74 %였다.

고 안

경증 및 중등증 본태성 고혈압 환자들에 대한 Felodipine의 단기요법은 이미 권등과¹⁾ 배등에²⁾ 의해 보고되었다. 권등은¹⁾ felodipine $5 \sim 10\text{mg}$ 을 8주간 투여하여 투여전 혈압에 비하여 8주말 혈압이 평균 $20/19\text{mmHg}$ 하강하였다고 보고했으며 배등은²⁾ felodipine $5 \sim 20\text{mg}$ 을 6주간 투여하여 투여전 혈압에 비하여 6주말 혈압이 평균 $22/15\text{mmHg}$ 하강하였다고 보고했다. 이러한 보고들은 외국의 보고들³⁾과도 일치하고 있다. 본 연구에서는 felodipine 5mg 을 12개월간 투여하였는데 그 강압효과는 1월 말에서부터 뚜렷하여 투여전 혈압에 비해 1월말 혈압이 평균 $23/12\text{mmHg}$ 하강하여 유의한 강압효과를 나타내었다.

본 연구의 초점은 이러한 강압효과가 지속적으로 유지되는 지에 대한 평가 였는데 그림 1에서와 같이 12개월 전 관찰기간동안 지속적으로 강압효과가

유지되어 연구종료시 혈압은 투여전 혈압에 비해 21/14mmHg하강을 보여 통계적으로 유의한 강압효과를 나타내었다. 이는 Flygt가⁴⁾ 1년간 felodipine만을 투여한 환자군에서 관찰한 21/11mmHg의 강압효과와 매우 유사하며, 최근 2년간의 장기간 치료에서도 강압효과가 지속되었다는 보고⁵⁾를 지지해준다.

Felodipine의 장기투여시 흔한 부작용은 흔한 순서대로 위장장애와 안면부종 및 하지부종이었는데 이는 8주투여시 흔한 부작용이었던 안면홍조와¹⁾ 배등이²⁾ 보고한 두통, 심계항진, 안면홍조와는 다른양상을 보이고 있다. 한편 Flygt는⁴⁾ 1년간 투여후 가장흔한 부작용으로 두통과 말초부종을 들고있다. 이는 추적기간이 장기화 되면서 우리나라 환자들의 특성과 또한 부작용을 찾기위한 의사의 노력정도와 편견등이 영향을 미쳤으리라 생각된다. 한 예에서 투약기간 도중 혈청중성지방이 계속 증가하는 경향을 보였으나 약물에 의한 효과라고 생각되지 않아 투약을 계속하였다. Nilsson-Ehle은⁶⁾ felodipine의 혈청지질에 대한 영향을 보고하면서 12주간의 단기투여시에는 혈청지질에 유의한 변화를 관찰할수 없었으나 기간이 비교적 짧아 장기 투여시의 영향에 대해서는 속단할수 없다고 하였다.

근자에 와서는 felodipine의 우수한 혈관선택성으로⁷⁾ 심기능의 억제작용이 경미하므로 심부전이 병발된 환자에서도 안심하고 투약할수있다는 보고가⁸⁾ 있었으며 이 외에도 당뇨, 천식, 협심증, 고지혈증등이 병발한 환자에서는 그 적응이 넓어지고 있다. 또한 신장질환이 동반한 고혈압환자에서도 신기능의 악화없이 우수한 강압효과를 나타내었다는 보고⁹⁾도 있었다.

요 약

연구배경 :

고혈압은 주요한 공공보건 문제중의 하나로서 계속 그 중요성이 강조되고 있다. 고혈압의 치료에는 아직도 항고혈압제의 투여가 주종을 이루고 있는바, 새로운 2세대 칼슘길항제인 felodipine의 장기요법의 강압효과와 안전성을 검토하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

Felodipine(Munobal®) 5mg (1 tablet)을 1일 1회 12개월간 31명의 경증 및 중등증 본태성 고혈압 환자에게 투여했다. 약물투여전과 연구종료후 고혈압환자들을 위한 기초검사를 실시했으며 전 관찰기간동안 매달 혈압, 맥박 및 부작용등을 측정 기록했다.

결 과 :

수축기 및 확장기 혈압이 투약전 각각 $162.7 \pm 9.7/99.6 \pm 7.4$ mmHg에서 투약 1월말에는 각각 $139.7 \pm 15.0/87.3 \pm 8.6$ mmHg으로 하강했으며($P < 0.05$) 이러한 강압효과는 전 연구기간동안 유지되어 연구종료시에는 각각 $141.2 \pm 11.0/85.6 \pm 8.2$ mmHg였다($P < 0.05$). 약물에 의한 부작용이 11명의 환자에서(35%) 14건 인지되었으나 모두 경미하여 투약을 중단한 예는 없었다.

투약후 혈청중성지방의 증가를 보인예가 1예 있었다.

결 론 :

이상의 결과로 보아 felodipine은 경증및 중등증의 고혈압환자에서 강압효과가 우수하고 지속적이며 안전하고 사용이 간편한 유용한 항고혈압제로 판단되었다.

References

- 1) 권성운 · 김용복 · 임창영 · 박상현 · 최석구 · 유원상 : 본태성고혈압에 대한 Felodipine의 강압효과 및 안전성에 관한 검토 인제의학 12 : 495-500 1991
- 2) 배종화 · 김성구 · 권영주 · 정남식 · 조승연 · 김정연 · 임헌길 · 이방현 · 이정균 : 경증-중등도의 본태성고혈압환자에 대한 펠로디핀(스프렌딜®)의 치료효과최신의학 33 : 81-85, 1990
- 3) Morgan TO : A Review of the antihypertensive effects of Felodipine Alone or in combination. J. Cardiovasc Pharm (suppl,4) : S76-84. 1990
- 4) Flygt G : Long-term treatment of hypertension with Felodipine. J Cardiovasc Pharma 15(suppl, 4) : S103-105. 1990
- 5) Todd PA and Faulds D : Felodipine-Extended Release formulation in Cardiovascular disorder. Medical Progress 15 : 13-15. 1990
- 6) Ehle N : Felodipine does not affect plasma lipopro-

- tein concentration J Cardiovasc Pharma 15(suppl, 4) ; S112. 1990*
- 7) Thomas P and Sheridan DJ : *Vascular selectivity of felodipine J Cardiovasc Pharma 15(suppl, 4) S 17-S20.1990*
- 8) Lorimer AR and Pringle SD : *The safety of Felodipine J Cardiovasc Pharma 15(suppl, 4) S85-S89. 1990*
- 9) 신영태 · 정민수 · 이순구 · 김성숙 · 이강욱 : 신장 질환이 동반된 고혈압 환자에서 칼슘길항제 *Felodipine*의 효과. *대한임상약리학회지 1 : 32-38.1993*