신실질성 고혈압에서 Barnidipine HCl (Oldeca[®])의 강압 효과*

조운숙 · 허우성 · 김연수 · 한진석 · 김성권 · 김순배** · 박정식**

= Abstract =

Clinical Trial of Barnidipine HCl in Patients with Renal Parenchymal Hypertension

YS Cho, WS Huh, YS Kim, JS Han, SK Kim, SB Kim**, JS Park**

*Department of Internal Medicine Seoul National University, College of Medicine, and
Department of Internal Medicine**, University of Ulsan, College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Barnidipine HCl, a dihydropyridine calcium channel blocker, is a potent and long acting antihypertensive drug. Despite its antihypertensive effect, it does not decrease renal blood flow. It also has diuretic effect. In this study, we evaluate the effectiveness and safety of barnidipine HCl for the treatment of renal parenchymal hypertension

Method : From March 1995 to January 1996, 37 patients with renal parenchymal hypertension were enrolled. The study consisted of two weeks of observation and six or eight weeks of treatment periods. During the observation period, a placebo capsule was administered once a day. During the treatment period, barnidipine HCl 5mg was administered once a day for two weeks. If the hypotensive goal (decrease in systolic BP > 20 mmHg or diastolic BP > 10 mmHg) was not attained, the dose of barnidipine HCl was escalated to 10 or 15mg at intervals of two weeks.

Results : Among the 37 patients, 31 patients were studied completely. In the observation period, systolic BP was 170mmHg(140-200)(Median;Range) and diastolic BP was 110 mmHg (95-130). In the treatment period, two weeks later, systolic BP was 150mmHg(120-185) and diastolic BP was 100mmHg (80-130), four weeks later, systolic BP 145mmHg (120-180) and diastolic BP 90mmHg (80-130), at the end point systolic BP 140mmHg (120-180) and diastolic BP 90mmHg (70-130) ($p < 0.01$). Among the 31 patients, blood pressure was rated "reduced" in 25 patients (80.6%), "slightly reduced" in 1 patient (3.2%), "no change" in 4 patients (12.9%), "increased" in 1 patient.

* 본 논문은 1995년도 서울대학교병원 위탁임상연구비로 이루어 졌음.
서울대학교 의과대학 내과학교실 및 **울산대학교 의과대학 내과학교실
교신저자 : 한진석
서울시 중로구 연건동 28

No significant change was noted in pulse rate. There was no significant adverse reaction during the treatment period.

Conclusion : Barnidipine HCl has good antihypertensive effect and safety in the treatment of renal parenchymal hypertension.

KEY WORDS : Barnidipine HCl · Calcium channel blocker · Renal hypertension

서 론

신실질의 질환에 의한 2차성 고혈압은 전체 고혈압의 5%정도를 차지한다.¹⁾ 신질환이 있을 경우 고혈압이 발생하는 기전에 관한 가설은 매우 다양하고 상호호보완적인데, 그 중 신장에서 염분과 수분의 조절에 이상이 생겨 과도한 체내의 수분축적에 기인한다는 설^{2,3,4)}과 혈관을 수축하는 물질의 분비 이상으로 동맥혈관계의 수축이 일어나기 때문이라는 가설이 대표적이다.^{5,6,7,8)} 임상에서 신질환 환자에서 고혈압의 중요성은 고혈압이 신사구체나 동맥계의 경화증을 일으켜, 혈압의 상승은 물론 신기능의 저하를 초래하는 점이다.⁹⁾ 이러한 사실은, 고혈압의 적절한 조절로 뇌혈관 질환이나 급성심근경색으로 인한 사망은 감소하였으나, 말기신부전으로의 이행이 많아진 점과도 부합된다. 따라서 신질환 환자의 경우 고혈압의 치료는 신기능 저하의 예방에 있어 필수적이다.

고혈압 치료에 많이 쓰여온 칼슘통로차단제(calcium channel blocker)는 칼슘이 세포내로 유입되는 것을 저해함으로써 혈관의 확장을 유도하여 혈압강하 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 그러나 기왕에 쓰인 calcium channel blocker 들은 신속한 효과와 상대적인 안전성에도 불구하고 작용시간이 짧다든지, 심장에서의 전도로를 차단하는 것 등의 단점이 있어 그 유용성이 반감되고 있다. 최근 개발된 barnidipine HCl (Oldeca[®])는 dihydropyridine계 합성물질로서 기존의 calcium channel blocker에 비해 작용시간이 길어 일일 1회 투여에도 혈압강하 작용이 지속되는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ 또한 혈압의 강하에도 불구하고 신혈류량과 신여과분율을 감소시키지 않고 이뇨작용도 있

는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ Barnidipine HCl (Oldeca[®])의 이뇨작용은 이 약제의 신혈관 확장 작용과 신세뇨관에서의 염분재흡수를 억제하며 고용량을 사용할 경우 사구체 여과율을 증가시키는 것에서 기인하는 것으로 추정되고 있다.¹²⁾ 이러한 barnidipine HCl (Oldeca[®])의 효과는 원발성 고혈압의 치료뿐만 아니라 신성고혈압의 치료에도 매우 유용할 것으로 예상된다.

이에 저자들은 신장조직검사나 요검사 등을 통하여 신실질성 질환이 확인되었으며 임상적으로 유의한 고혈압증이 있는 환자들을 대상으로 barnidipine HCl (Oldeca[®])의 임상적 유용성 및 안전성을 파악하고자 하였다.

대상환자 및 방법

1. 대상환자

1995년 3월부터 1996년 1월까지 서울대학교병원 내과와 아산재단 서울 중앙병원 내과에서 신실질성 고혈압으로 진단받은 37명의 환자를 대상으로 본 연구를 시행하였다. 피험자의 선정기준은 다음과 같다. 1) 4주간의 관찰기중 최종 2시점의 좌위 또는 와위 혈압이 안정하고 그 평균치가 수축기 혈압 160mmHg 이상 혹은 확장기 혈압 95mmHg 이상인 환자 2) 20세 이상 65세 미만 3) 요검사 또는 조직검사로 사구체신염 등 신실질성 질환이 확인되었거나 혈청 크레아티닌치가 1.5mg/dl 이상 4.0mg/dl이하인 환자를 대상으로 본 연구를 시행하였으며 당뇨병성 신증도 본 연구에 포함시켰다. 이들에게 본 연구를 설명한 후 동의를 한 환자에서 연구를 시작하였다. 심한 심장질환이 동반되었거나 중등도 이상의 간질환이 있는

환자, 신기능이 많이 저하되어 있는 환자(혈청 크레아티닌 > 4.0mg/dl), 임신 등의 상태로 본 연구에 적합하지 않다고 판단된 환자는 제외하였다. 총 37명중 관찰기와 계획된 약물투여기간을 모두 거친 환자는 31명이었으며 중도에 탈락한 경우는 6명이었다. 본 약제로 인한 부작용으로 판단되어 탈락한 경우는 2명이었다.

2. 방법

기준에 항고혈압제를 사용하고 있던 경우에는 기존 약물의 청소기간을 2주 두었으며 이후 2주간의 위약을 투여한 후 barnidipine HCl (Oldeca®)을 5mg/일로 시작하였다. 이후 환자를 2주 간격으로 추적관찰하여 수축기 혈압이 20mmHg이상 또는 확장기 혈압 10mmHg이상의 감소가 있을 때 까지 2주간격으로 5mg씩 증량하였다. 최대 사용량은 일일 15mg으로 하였으며, 투여 기간은 8주를 넘지 않게 하였다. 항고혈압제를 사용하고 있지 않은 신환의 경우에는 1주간의 위약투여후 위 방법과 동일하게 치료를 시행하였다.

치료효과의 판정은 동일 용량으로 4내지 6주간 약물을 사용하였을 때 수축기 혈압, 확장기 혈압의 각각에 대하여 행하고, 양자의 판정이 일치하지 않을 경우에는 평균혈압으로 판정하였다(표 1). 혈압이 140/90mmHg미만으로 하강한 경우에는 혈압저하의 정도에 관계없이 하강이라고 판정하였다. 대상환자들의 일반혈액 검사와 요검사, 화학검사 등을 정기적으로 추적 관찰하였으며, 자각증상의 개선도는 관찰기에 확인된 두통, 두중감, 졸리움, 불면, 이명, 현기증, 기립성현기증, 흉부불쾌감, 오심, 구토, 빈뇨 등의 증상을 없음(-), 매우약함(+/-), 약함(+), 강함(++), 매우강함(+++)으로 분류하여, 치료기 동안에 이 증상들의 변화의 정도를 비교하여 1) 현저한 개선 2) 증등도 개선 3) 경도 개선 4) 불변 5) 악화 6) 증상없음 등으로 판단하였다(표 2).

관찰기의 최종 혈압, 심박수를 기준으로 하여 치료기 최종의 혈압, 심박수의 추이를 분석하였으며 약물투여에 의한 부작용 등을 관찰하였다. 통계적인 분석은 Mann Whitney 법을 사용하였으며, 중앙값, 범위 등을 사용하여 검사결과들을 표현하였다.

표 1. 치료 효과 판정을 위한 기준표

판 정	하 강	하강 경향	불 변	상승 경향	상 승
수축기 혈압	-20 이상	-19 ~ -10	±9	10 ~ 19	20 이상
확장기 혈압	-10 이상	-9 ~ -5	±4	5 ~ 9	10 이상
평균 혈압	-13 이상	-12 ~ -7	±6	7 ~ 12	13 이상

(mmHg)

표 2. 자각증상 개선도에 대한 평가기준

판정	증상, 소견의 변화
현저한 개선	+++ → -, ++ → -
증등도 개선	+++ → +(±), +(±) → -
경 도 개선	+++ → ++, ++ → +(±)
불 변	+++ → +++, ++ → ++, +(±) → +(±)
악 화	++ → +++, +(±) → ++, +(±) → +++ - → +(±), - → ++, - → +++
증상 없음	- → -

결 과

1. 대상환자의 임상상

계획된 약물투여기간을 거친 31명의 나이는 47세 (20-64세; 중앙값, 범위)였으며 이들중 남자는 20명, 여자는 11명이었다. 이들중 고혈압에대한 치료과거력이 있던 환자는 11명이었다. 관찰기간 종료시 대상환자들의 혈압은 수축기 170mmHg(140-200 ;중앙값, 범위)였으며, 이완기 혈압은 110mmHg(95-130) 이었다. 대상환자들의 치료전 혈압을 JNC-V 분류기준으로 나누어 보면, stage 3이 13명으로 가장 많았고 stage 2가 10명의 순이었다(표 3). 대상환자들 중 치료시작시에 혈청 크레아티닌이 1.5mg/dl이상으로 증가되어 만성 신부전으로 진행되어 있었던 경우는 모두 11명이었다. 신기능이 정상이었던 환자들의 원인 신질환으로는 사구체신염이 조직검사로 확인되었거나 임상검사로 의심이 된 경우는 13명이었으며, 고혈압성 신병증으로 의심이된 경우는 4명이었다. 당뇨병성 신병증에 의한 경우는 2명이었으며 1명에서는 신장결핵에 의한 신질환을 가지고 있었다. 만성신부전으로 진행되어 있었던 11명의 환자 중 1명에서는 신장조직 검사로 사구체신염을 확인할 수 있었고 1명은 당뇨병성 신병증에 의한 만성신부전이었다.

2. 약물투여에 따른 치료 효과

Barnidipine HCl (Oldeca[®]) 투여후 2주째 환자들의 혈압은 수축기 150mmHg (120-185)(median; range), 확장기 100mmHg(80-130)로 치료전에 비하여 유의한

감소를 보였으며, 혈압의 하강은 4주째 수축기 혈압 145mmHg (120-180), 확장기 혈압 90mmHg (80-130), 치료 종료시 수축기 혈압 140mmHg (120-180), 확장기 혈압 90mmHg (70-130)로 치료전에 비해 유의한 감소를 보였다($p<0.01$, Fig. 1). 표 1에 제시한 바와 같은 기준으로 혈압의 변화를 판정하였을 때 하강으로 판정된 환자는 31명 중 25명(80.6%)이었으며, 1명(3.2%)에서 하강 경향을 보였다. 치료에도 불구하고 혈압이 변하지 않은 환자는 4명(12.9%)이었으며, 1명은 혈압이 상승하는 경향을 보였다(표 4). JNC-V 분류에서 치료전 혈압이 stage 3(중증) 또는 stage 4(심한 중증)이었던 19명의 환자 중 16명의 환자는 치료종료시 혈압의 하강 또는 하강 경향을 보였으나 3명의 환자에서는 혈압의 변화를 관찰할 수 없었다(표 5). 치료후 혈압이 하강 또는 하강 경향을 보인 26명(83.9%) 중 일일 5mg의 barnidipine HCl (Oldeca[®])로 혈압이 조절된 경우는 12명이었으며, 일일 10mg이 필요하였던 환자는 11명, 15mg이 사용된 환자는 3명이었다(표 6).

약물투여 후 환자들의 심박수는 치료전에 비해 유의한 상승이나 하강을 보이지 않았다(Fig. 2).

3. 중요 검사 소견의 변화

약물투여 후 대상환자들의 중요검사소견을 비교해 보았을 때 간기능, 신장기능, 혈액상 등에 유의한 변화를 보이지 않았다(표 7). 특히 만성신부전으로 진행하였던 환자에서도 약물치료 전후에 신기능의 감소는 관찰되지 않았으며(Fig. 3), 혈중 콜레스테롤 등의 변화도 보이지 않았다(Fig. 4).

표 3. JNC-V 분류에 따른 대상환자의 분포

Stage	No. of Patients
1	2
2	10
3	13
4	6
Total	31

표 4. 치료후 혈압 변화 양상

	환자수 (%)
하강	25 (80.6)
하강 경향	1 (3.2)
불변	4 (12.9)
상승경향	1 (3.2)
상승	0 (0)
계	31 (100)

표 5. JNC-V 분류에 따른 치료 효과

	환자수	하강	하강 경향	불변	상승 경향
Stage 1	2	2	0	0	0
2	10	8	0	1	1
3	13	10	1	2	0
4	6	5	0	1	0
계	31	25	1	4	1

표 6. 혈압 하강 효과와 일일 약물 투여량

일일 투여량	5mg	10mg	15mg	계
하강	12	11	2	25명
하강 경향	0	0	1	1명

표 7. 치료에 따른 임상 검사 성적의 비교

	치료전 median(range)	치료후 median(range)
Protein(g/dl)	7.1 (4.0-8.4)	7.1 (4.3-8.3)
Albumin(g/dl)	4.15 (2.4-5.3)	4.25 (2.3-4.7)
Bilirubin(mg/dl)	0.5 (0.2-1.4)	0.4 (0.2-1.1)
GOT(U/L)	21 (13-43)	21 (12-72)
GPT(U/L)	18.5 (9-60)	18.5 (9-65)
Cholesterol(mg/dl)	202.5 (130-321)	214 (143-407)
BUN(mg/dl)	19.5 (9-43)	18 (8-43)
Creatinine*(mg/dl)	1.6 (1.31-1.90)	1.6 (1.28-1.96)
Hemoglobin(mg/dl)	12.7 (8.7-17.8)	13 (8.3-16.8)
CK(U/L)	96 (41-311)	106 (44-314)
LDH(U/L)	304 (105-427)	286 (156-396)

CK; creatine kinase, LDH; lactic dehydrogenase

*; mean(95% CI)

Fig. 1. Changes of BP after treatment.

Fig. 2. Changes of pulse rate.

Fig. 3. Changes of serum creatinine in azotemic patients.

Fig. 4. Changes of serum cholesterol levels

4. 증상의 개선도

약물투여에 따라 환자들의 증상개선도를 평가하여 보았을 때 31명의 대상환자 중 치료시작시와 비교하여 증상의 변화를 보인 환자는 모두 15명이었다. 이들 15명중 증상의 현저한 개선을 보인 환자는 5명이었으며 중등도 개선과 경도의 개선은 각각 5명, 2명으로 증상의 개선은 12명(80%)의 환자에서 관찰할 수 있었다. 1명의 환자는 치료시작시에 있었던 증상의 변화를 보이지 않았고 증상의 악화를 보인 환자도 2명에서 있었다. 대상환자 중 관찰기와 치료기에 특별한 증상을 호소하지 않은 환자는 모두 16명이었다. 증상의 변화를 보이지 않았거나 악화를 보인 3명 중 2명은 약물치료에 따른 혈압의 변화가 없거나 상승된 경우였으며, 1명은 혈압이 하강하였으나 증상의 악화를 보였다(표 8). 약물 투여 후 환자들이 호소한 증상 중 새롭게 발생한 것으로는 흉부 불쾌감과 오심, 불편 등이었다. 그러나 이러한 증상으로 약물사용을 중

단하거나 다른 약물을 사용하여야하는 예는 없었다.

5. 부작용 및 안전도의 평가

37명의 대상환자 중 예정된 투약기간을 모두 마친 환자는 31명이었으며, 6명이 중도 탈락하였다. 이들 6명 중 4명은 자의로 약물복용을 중단하였거나 순응도가 좋지 않은 환자였으며, 2명이 약물로 인한 부작용으로 중단하였다. 2명 중 1명은 투약 2주후 피부 소양감과 두통이 발생하여 약물복용을 중단하였으며 약물을 중단한 후 이러한 증상이 소실되었다. 다른 1명에서는 신기능의 악화로 중단하였는데 약물을 6주간 사용한 후 혈청 크레아티닌이 초기 1.8mg/dl에서 2.3mg/dl로 증가한 경우였다. 임상시험이 완료된 31명에서는 부작용이 없거나 경도의 부작용이 있었으나 임상적으로 문제가 없어 약물의 지속적 투여가 가능하였다.

표 8. 약물 투여에 따른 증상의 개선도와 혈압의 변화 양상

	현저한 개선	중등도 개선	경도의 개선	불변	증상의 악화	증상 없음
혈압 하강(25명)	5	5	1	0	1	13
하강 경향(1명)	0	0	0	0	0	1
불 변(4명)	0	0	1	0	1	2
상승 경향(1명)	0	0	0	1	0	0
계(31명)	5	5	2	1	2	16

고 찰

칼슘길항제는 강력한 말초혈관 확장제이며 혈압 하강 작용은 말초혈관의 저항성을 낮춤으로써 일어난다.¹⁰⁾ 이 약제의 부작용은 칼슘길항제의 종류에 따라 변한다. phenylalkylamine 유도체인 verapamil은 심박수를 떨어뜨리고 심장내 전도를 늦추며 심근 수축력을 감소시키는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 이러한 부작용은 심장에 이상이 있는 환자들에게는 악영향을 미치므로 사용할 때 주의를 요한다. 신질환이 있거나 만성신부전이 동반된 고혈압의 경우 장기간의 이환상태로 심장에 질환을 동반하는 경우가 많으므로 기존의 칼슘길항제의 사용에 많은 제한을 가지고 있다. Dihydropyridine계 합성물질인 nifedipine이나 nicardipine은 심장내 전도 이상을 일으키지는 않으나 강력한 혈관 확장 작용으로 체내 수분과 염분의 저류를 일으킨다.¹⁰⁾ 같은 dihydropyridine계 합성물질인 barnidipine HCl (Oldeca[®])은 신혈관 확장작용과 신세뇨관에서의 염분재흡수를 억제하여 이뇨작용도 있는 것으로 알려져 있어 기존 제제의 단점을 보완한 약물이란 할 수 있다.¹²⁾ 그러나 인체를 대상으로한 연구에서 실제로 이뇨작용여부를 판단하기 위해서는 염분섭취를 일정하게 제한해야 하고 이에 영향을 미칠수 있는 여러 인자들을 조절해야 하므로 이에 대한 향후 연구가 필요하리라 생각한다.

신실질성 고혈압 환자를 대상으로한 본 연구에서 혈압 하강의 효과가 26명(83.9%)에 달하였던 것은 과거 본태성 고혈압 환자를 대상으로한 임상시험의 78.8%나¹³⁾ 신실질성 고혈압 환자를 대상으로한 임상시험의 82.1%와 비슷한 결과를 보였다. Nifedipine이나 nitrendipine을 이용한 임상 시험 결과와도 동일한 효과를 보여, barnidipine HCl (Oldeca[®])은 신실질성 고혈압의 치료에 매우 유용하다고 할 수 있다.^{14,15)} 혈압하강을 나타낸 26명의 환자 중 일일 5mg 내지 10mg의 용량으로 혈압이 조절된 경우가 23명(88.5%)에 달해 barnidipine HCl (Oldeca[®])이 비교적 저용량으로도 충분한 강압효과를 나타낸 것으로 볼 수 있

다. 일일 1회복용과 비교적 저용량의 약물사용으로 신실질성 고혈압을 조절할 수 있는 것은 매우 유용한 점으로 향후 임상적용에 큰 도움을 줄 것이다.

본 연구에서 치료전후에 심박수의 유의한 변화가 동반되지 않아 기존의 칼슘길항제의 단점 중 하나인 심장전도계 이상이나 빈맥을 가져오지 않는 것으로 판단되며, 이러한 특징은 만성신부전이 있는 경우 장기간의 이환상태로 심장의 이상을 동반하는 환자들을 치료하는데 많은 도움을 줄 수 있다.

약물사용후 간기능, 혈액상 등의 유의한 변화가 없어, 이 약물이 비교적 안정된 대사과정 및 안전성을 가지고 있다고 판단할 수 있다. 또한 37명의 대상환자에서 신기능이 감소되어 있던 12명중 11명에서 유의한 신기능 감소를 보이지 않았다. 1명에서 신기능 저하로 약물투여를 중단하였으며 이 경우에도 6주간의 총투여기간이 끝났을 때 나타났으며 혈청 크레아티닌의 상승도 약물에 의한것인지 기존 신질환의 진행에 의한 것인지 명확하지 않았다. 이 환자의 향후 혈청 크레아티닌의 추적 관찰이 필요하다.

동맥경화증은 고혈압으로 생길 수 있는 주요 합병증이며 이로인한 허혈성 심장질환이나 뇌경색증 등은 환자들의 삶의 질을 나쁘게한다. 이러한 동맥경화증의 고위험인자로 고지혈증을 들 수 있는데 신장질환이 있는 경우 고혈압의 동반은 물론 고지혈증의 동반도 흔히 관찰된다. 그러므로 신실질성 고혈압의 치료에 이러한 지질의 변화를 나쁜쪽으로 변화시키는 약제를 제외하는 것은 필수적이라 할 수 있다. 일반적으로 thiazide 계통의 항고혈압제나 β -차단제 계통의 항고혈압제는 혈중 지질농도를 높이거나 지질성분의 조성을 악화시킨다. 본 연구가 약제 사용후 혈중지질에 대한 성분의 변화를 관찰하지는 않았지만 치료전후에 혈청 콜레스테롤의 유의한 변화가 없어 고지혈증을 악화시키지 않음을 확인할 수 있었다. 과거 연구에서 고트리글리세라이드 혈증이 있었던 경우에 이의 저하가 본 약제의 사용으로 유도되었던 것이나 HDL-cholesterol의 상승이 초래되었던 것은 신실질성 고혈압의 치료에 있어 본 약제가 강압효과 이외에 유익한 점을 가진 것으로 판단할 수 있다.

요 약

연구배경 :

신성 고혈압은 가장 흔한 이차성 고혈압증의 원인이며 이는 주로 침범되는 부위에 따라 신혈관성 고혈압과 신실질성 고혈압으로 분류된다. 또한 고혈압이 지속될 경우 이는 신장기능에도 부정적으로 작용하여 신사구체나 동맥계의 경화증을 초래하여 혈압의 계속적 상승은 물론 신기능의 악화를 초래하게 된다. 그러므로 고혈압증, 특히 신성 고혈압증을 치료할 경우에는 특별한 주의를 요하며 고혈압의 치료로 인해 신혈류나 신여과분율의 감소가 발생하는지를 판단하여야 한다. 최근 개발된 barnidipine HCl (Oldeca[®])는 dihydropyridine계 합성물질로서 기존의 칼슘차단제에 비해 작용시간이 길어 일일 1회 투여에도 혈압강하 작용이 지속되는 것으로 알려져 있다. 또한 혈압의 강하에도 불구하고 신혈류량과 신여과분율을 감소시키지 않고 이뇨작용도 있는 것으로 알려져 있다.

이에 연구자들은 신장조직검사나 요검사 등을 통하여 신실질성 질환이 확인되었으며 임상적으로 유의한 고혈압증이 있는 환자들을 대상으로 barnidipine HCl (Oldeca[®])의 임상적 유용성 및 안전성을 파악하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 :

1995년 3월부터 1996년 1월까지 서울대학교병원 내과와 아산재단 서울 중앙병원 내과에서 신실질성 고혈압으로 진단받은 37명의 환자를 대상으로 본 연구를 시행하였다. 기존에 항고혈압제를 사용하고 있던 경우에는 기존 약물의 청소기간을 2주 두었으며 이후 2주간의 위약을 투여한 후 barnidipine HCl (Oldeca[®])을 5mg/일로 시작하였다. 이후 환자를 2주 간격으로 추적관찰하여 수축기 혈압이 20mmHg이상 또는 확장기 혈압 10mmHg이상의 감소가 있을 때 까지 2주 간격으로 5mg씩 증량하였다. 최대 사용량은 일일 15mg으로 하였으며, 투여 기간은 8주를 넘지 않게 하였다. 항고혈압제를 사용하고 있지 않은 신환의 경

우에는 1주간의 위약투여 후 위 방법과 동일하게 치료를 시행하였다.

결 과 :

37명의 대상환자중 예정된 투약기간을 모두 마친 환자는 31명이었다. 계획된 약물투여기간을 거친 31명의 나이는 47세(20-64세;중앙값, 범위)였으며 이들중 남자는 20명, 여자는 11명이었다. 관찰기간 종료시 대상환자들의 혈압은 수축기 170mmHg(140-200 ;중앙값, 범위)였으며, 이완기 혈압은 110mmHg(95-130)이었다. Barnidipine HCl (Oldeca[®]) 투여 후 2주째 환자들의 혈압은 수축기 150mmHg (120-185), 확장기 100mmHg(80-130)로 치료전에 비하여 유의한 감소를 보였으며, 혈압의 하강은 4주째 수축기 혈압 145mmHg (120-180), 확장기 혈압 90mmHg (80-130), 치료 종료시 수축기 혈압 140mmHg (120-180), 확장기 혈압 90mmHg (70-130)로 치료전에 비해 유의한 감소를 보였다($p<0.01$). 혈압의 변화를 판정하였을 때 하강으로 판정된 환자는 31명 중 25명(80.6%)이었으며, 1명(3.2%)에서 하강 경향을 보였다. 치료에도 불구하고 혈압이 변하지 않은 환자는 4명(12.9%)이었으며, 1명은 혈압이 상승하는 경향을 보였다. 약물투여 후 환자들의 심박수는 치료전에 비해 유의한 상승이나 하강을 보이지 않았다.

약물투여 후 대상환자들의 중요검사소견을 비교해 보았을 때 간기능, 신장기능, 혈액상 등에 유의한 변화를 보이지 않았다. 특히 만성신부전으로 진행하였던 환자에서도 약물치료 전후에 신기능의 감소는 관찰되지 않았다.

임상시험이 완료된 31명에서는 부작용이 없거나 정도의 부작용이 있었으나 임상적으로 문제가 없어서 약물의 지속적 투여가 가능하였다.

결 론 :

신실질성 고혈압증 환자에서 barnidipine HCl (Oldeca[®])의 일일 1회 투여는 고혈압증의 조절에 매우 유용하였으며, 부작용도 드물게 관찰되었다. 이상의 결과로 연구자들은 본 약제가 신실질성 고혈압의 치

료에 효과적이고 안전하게 쓸 수 있다고 생각한다.

References

- 1) Sinclair AM, Isles CG, Brown I : *Secondary hypertension in a blood pressure clinic. Arch Intern Med* 1987;147:1289-1293
- 2) Davies DL, Beever DG, Briggs JD : *Abnormal relation between exchangeable sodium and the renin-angiotensin system in malignant hypertension in hypertension with chronic renal failure. Lancet* 1973 ; 1 : 683-686
- 3) Beretta-Piccoli C, Weidmann P, de Chatel R, Reubi F : *Hypertension associated with early stage kidney disease. Complementary roles of circulating renin, the body sodium/volume state and duration of hypertension. Am J Med* 1976;61:739-746
- 4) Koomans HA, Roos JC, Boer P : *Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure, evidence for renal control of body fluid distribution in man. Hypertension* 1982;4:190-197
- 5) Vertes V, Cangiano JL, Berman LB, Gould A : *Hypertension in end stage renal disease. N Engl J Med.* 1969;280:978-981
- 6) Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD : *Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med* 1992;327:1912-1918
- 7) Ishii M, Ikeda T, Takagi M : *Elevated plasma catecholamines in hypertensives with primary glomerular diseases. Hypertension* 1983;5:545-551
- 8) Beretta-Piccoli C, Weidmann P, Schiffli H : *Enhanced cardiovascular pressor reactivity to norepinephrine in mild renal parenchymal disease. Kidney Int* 1985;28:814-822
- 9) Klahr S, Levey AS, Beck GJ : *The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J Med* 1994;330:877-884
- 10) Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P : *The pharmacological basis of therapeutics* 8th ed. Pergamon Press, 774-780, 1990
- 11) Takenaka T : *Stereospecificity of dihydropyridine calcium channel blocking drug, nifedipine and YM-09730. Jap J Pharmacol* 1985;39(Suppl):215
- 12) Noda H : *Effect of YM730(mepirodipine hydrochloride), a new calcium antagonist, on systemic and local hemodynamics in essential hypertension. The Clinical Report* 1990;24:4047
- 13) Yoshinaga K : *Clinical effect of mepirodipine hydrochloride on essential hypertension: a multicenter open-label study with single and combination therapies. Jpn Pharmacol Ther* 1990:18
- 14) Tojo S : *Investigation of usefulness of nifedipine for renal hypertension. Kidney and Dialysis* 1983;15:823
- 15) Omae T : *Investigation of usefulness of nitrendipine for renal hypertension. The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine* 1989;66:239