

## 만성신질환 환자에서 레닌-안지오텐신 차단제와 efonidipine 병합요법이 단백뇨에 미치는 효과에 대한 다기관 관찰 연구

경희대학교 의과대학 신장내과<sup>1</sup>, 고려대학교 의과대학 신장내과<sup>2</sup>  
연세대학교 의과대학 신장내과<sup>3</sup>, 울산대학교 의과대학 신장내과<sup>4</sup>, 부산대학교 의과대학 신장내과<sup>5</sup>

위정국<sup>1</sup> · 정경환<sup>1</sup> · 이태원<sup>1</sup> · 이상호<sup>1</sup> · 문주영<sup>1</sup>  
차대룡<sup>2</sup> · 하성규<sup>3</sup> · 김순배<sup>4</sup> · 곽임수<sup>5</sup> · 임천규<sup>1</sup>

### Effect of Efonidipine on Proteinuria in Patients with Chronic Kidney Disease Receiving RAS Blockade

Jung-Kook Wi, M.D.<sup>1</sup>, Kyung-Wan Jeong, M.D.<sup>1</sup>, Tae-Won Lee, M.D.<sup>1</sup>, Sang-Ho Lee, M.D.<sup>1</sup>  
Ju-Young Moon, M.D.<sup>1</sup>, Dae Ryong Cha, M.D.<sup>2</sup>, Sung-Kyu Ha, M.D.<sup>3</sup>  
Soon Bae Kim, M.D.<sup>4</sup>, Ihm Soo Kwak, M.D.<sup>5</sup> and Chun-Gyoo Ihm, M.D.<sup>1</sup>

Department of Nephrology<sup>1</sup>, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea

Department of Nephrology<sup>2</sup>, Korea University Ansan Hospital, Ansan City, Korea

Department of Internal Medicine Yonsei University College of Medicine<sup>3</sup>

Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine<sup>4</sup>, Division of Nephrology

Asan Medical Center University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine<sup>5</sup>, Pusan National University School of Medicine, Pusan, Korea

**Purpose** : Efonidipine, which inhibits both T- and L-type calcium channels, has been shown to be effective in reducing proteinuria and preserve renal function. This study was conducted to compare the effects of efonidipine versus amlodipine on the management of hypertension and proteinuria in patients with chronic kidney disease (CKD) receiving ACE inhibitors or ARB.

**Methods** : This study included 41 CKD patients who were at stages 2-4 and had a urine spot protein/creatinine ratio of >0.5. Patients were administered amlodipine (5 mg/day) and efonidipine (40 mg/day) for 3 months in a cross-over design. Blood pressure and spot urine protein/creatinine ratio were compared before and after the cross-over treatment.

**Results** : There were 24 male patients and 17 female patients. The mean age of the patients was 55.9±12.9 years. When the patients' medication was changed to eponidifine, we obtained the following results. First, there were no significant changes in blood pressure and serum creatinine. Second, the urine spot protein/creatinine ratio was significantly decreased (before the cross-over, 2.9±2.6; after the cross-over, 2.3±1.9 g/g; p=0.02). Finally, the reduction rate of proteinuria was significantly higher in patients with CKD at stages 2-3 than in those with CKD at stage 4 after the cross-over (stage 2, -26.1%; stage 3, -17%; stage 4, +12.8%; p=0.03).

**Conclusion** : It is concluded that efonidipine may significantly decrease proteinuria compared with amlodipine in CKD patients receiving ACE inhibitors or ARB. Further double-blind clinical trials with a larger sample size are needed to confirm our results.

**Key Words** : Calcium channel blocker, Efonidipine, Amlodipine, Proteinuria

접수 : 2009년 12월 22일, 승인 : 2010년 4월 10일

책임저자 : 임천규 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 의과대학/의학전문대학원 내과학교실

Tel : 02)958-8200, Fax : 02)968-1848, E-mail : cgihm@yahoo.co.kr

## 서 론

고혈압은 신장 질환의 진행을 가속화시키는 인자로 잘 알려져 있으며, 단백뇨가 있는 만성 신질환 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제 (이하 ACE 억제제) 또는 안지오텐신 수용체 차단제 (이하 ARB 제제)가 일차 혈압강화제로 권고 되고 있다<sup>1-5)</sup>. 그러나 만성 신질환 환자에서 목표 혈압을 유지하기 위해서는 ACE 억제제 또는 ARB 제제의 단독 사용으로 불충분한 경우가 많으며 실제로 만성 신질환 환자에서 혈압 조절을 위해서는 2-3가지 이상의 항고혈압 약제가 임상에서 흔히 사용 된다<sup>6)</sup>. 따라서 ACE 억제제 또는 ARB 제제와 같은 레닌-안지오텐신 차단제에 다른 항고혈압 약제의 병합요법이 요구되며 dihydropyridine 계열의 칼슘 통로 차단제 (CCB)가 우수한 혈압 강하 효과를 보여 많이 사용되고 있다<sup>7, 8)</sup>. Dihydropyridine CCB 들은 신보호 효과에 대해서 다양한 결과를 보이는데 이는 CCB 들의 칼슘 통로에 대한 선택성에 의한 것으로 보인다<sup>9-11)</sup>. 즉 인체에는 L형, N형, T형, P/Q형 그리고 R형의 칼슘 통로가 존재하며<sup>12)</sup> amlodipine, felodipine과 같은 L 형 CCB에 비해 N형, T형 칼슘 통로의 병행 차단이 보다 우수한 신보호 효과를 가지는 것으로 보고되었다<sup>13)</sup>. 신장의 수출 세동맥 (efferent arteriole)에는 L형 칼슘 통로가 존재하지 않으므로 L형 CCB의 경우 사구체 혈압의 상승과 신경화중의 악화를 유발할 수 있는 것으로 보고되고 있다<sup>10)</sup>. 반면 L/T 형 CCB인 efonidipine은 사구체 수입 세동맥 (afferent arteriole) 외에 수출 세동맥을 같이 확장시켜 다양한 동물 모델에서 단백뇨 감소 및 신보호 효과를 보였고 부신의 알도스테론 분비 역시 감소시켜 추가 신기능 감소 효과를 보일 수 있음이 제기된 상태이다<sup>10, 11, 14)</sup>.

L/T 형 CCB는 만성 사구체질환 환자에서도 신보호 효과가 있는 것으로 보고되었다<sup>13)</sup>. 그러나 만성 신질환 환자에서 L/T 형 CCB와 ACE 억제제 또는 ARB제제와의 병합요법의 신보호 효과에 대한 전향적 연구 결과는 아직 보고된 바가 없다.

이에 연구자들은 L형 CCB인 amlodipine과 레닌-안지오텐신 차단제를 병합 투여중인 만성 신질환 환자들에게서 amlodipine을 L/T형 CCB인 efonidipine으로 교체투여 하였을 때 이들의 혈압과 단백뇨의 변화를 통해 신보호 효과를 조사하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상자

18세 이상 75세 이하의 만성 신질환 2-4기의 환자로 오전 단회뇨의 단백/크레아티닌 비가 0.5 이상이면서 3개월 이상 ACE 억제제 또는 ARB 제제와 amlodipine을 혈압 및 단백뇨 조절을 위해 사용하고 있는 환자를 대상으로 하였다. 만성신질환 단계는 국제 신장 재단의 KDOQI 가이드라인에 따라 추정 사구체 여과율 기준으로 정하였다. 수축기 혈압이 160 mmHg, 이완기 혈압 100 mmHg 이상으로 조절되지 않는 고혈압 환자와 최근 3개월간 추정 사구체 여과율이 기저치의 25% 이상 감소한 불안정 신기능 환자는 제외하였다.

### 2. 임상 시험 설계/임상 시험 일정

연구 대상자로 정해진 환자들은 ACE 억제제/ARB 제제와 amlodipine 5 mg의 병용 투약에서 amlodipine을 efonidipine 40 mg (Finte정, 녹십자, 서울, 한국)으로 대체하되 ACE 억제제/ARB 제제의 용량은 변함없이 투여하였다. 그리고 대체 전과 대체 후 3개월간의 임상 검사 결과들을 비교하였다.

연구 대상자들은 임상 시험 4주 전 스크리닝을 위한 1차 방문을 시행하였다. 1차 방문시 환자들은 시험대상 선정 기준이 검토되었고 과거병력, 활력징후, 신장 및 체중, 요검사, 혈청 크레아티닌 등의 임상검사를 실시하였다. 이때 연구 대상자로 선정된 환자들은 4주후 대체 투약 위해 2차 방문을 시행하였으며 이때는 활력 징후, 혈청 크레아티닌, 단회뇨 단백/크레아티닌 비를 검사하였다. 2차 방문시 amlodipine 5 mg을 efonidipine 40 mg으로 대체 투약받은 환자들은 3개월 뒤 3차 방문하였고 활력 징후, 이상 반응 평가, 혈청 크레아티닌, 단회뇨 단백/크레아티닌 비를 검사하였다.

### 3. 분석방법

약제 교체전과 약제 교체 3개월 후의 혈압의 변화, 혈청 크레아티닌의 변화, 단회뇨 단백/크레아티닌 비의 변화를 비교 분석하였다. 단회뇨 단백/크레아티닌 비는 성별, 원인질환에 따라 다시 분석하였고 이는 다시 만성 신질환 단계 및 단회뇨 단백/크레아티닌 비수치에 따라 재분석되었다. 이러한 변수에 대해서 기저치와의 비교를 위해 paired T test를 이용하여 분석하였고 각

변수의 분율 비교는  $X^2$ -test에 의해 분석하였다 (SPSS 통계 package).

**결 과**

만성 신질환의 원인질환에 상관없이 ACE 억제제/ARB 제제와 amlodipine을 복용중이던 환자 41명을 연구대상자로 선정하였다. 이들의 평균 나이는 55.9세 ( $\pm 12.9$ 세) 이고, 이들의 약제 변경전 혈압은 수축기 혈압  $138.8 \pm 14$  mmHg, 확장기 혈압은  $82.3 \pm 9.9$  mmHg로 측정되었다. 또한 이들의 약제 변

경전 평균 혈청 크레아티닌 수치는  $2.0 \pm 1.0$  mg/mL, 단회뇨 단백/크레아티닌 비는  $2.9 \pm 2.6$  g/g 였다 (Table 1).

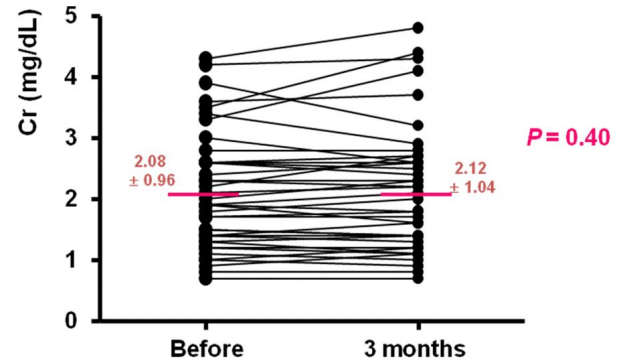
약제 변경 전과 변경 후 수축기 혈압 및 확장기 혈압, 혈청 크레아티닌의 변화를 비교하였다. 수축기 혈압은 efonidipine으로 변경 후  $134.9 \pm 13.9$  mmHg로 변경전과 비교했을 때 감소 경향을 보였지만 유의한 차이를 보이지는 않았다 ( $p=0.07$ ) (Fig. 1). 또한 확장기 혈압 및 혈청 크레아티닌 비교에서도 교체 전과 교체 후 유의한 변화는 보이지 않았다 ( $p=0.52$ ,  $p=0.49$ ) (Fig. 2).

그러나 단회뇨 단백/크레아티닌 비는 약제 교체전  $2.9 \pm 2.6$  g/g에서 교체후  $2.3 \pm 1.9$  g/g으로 유의한 감소를 보였다 ( $p=0.02$ ) (Fig. 3). 성별과 원인질환에 따라 요단백량의 감소량을 비교하였을 때 유의한 차이는 없었다 (Fig. 4). 만성 신질환 단

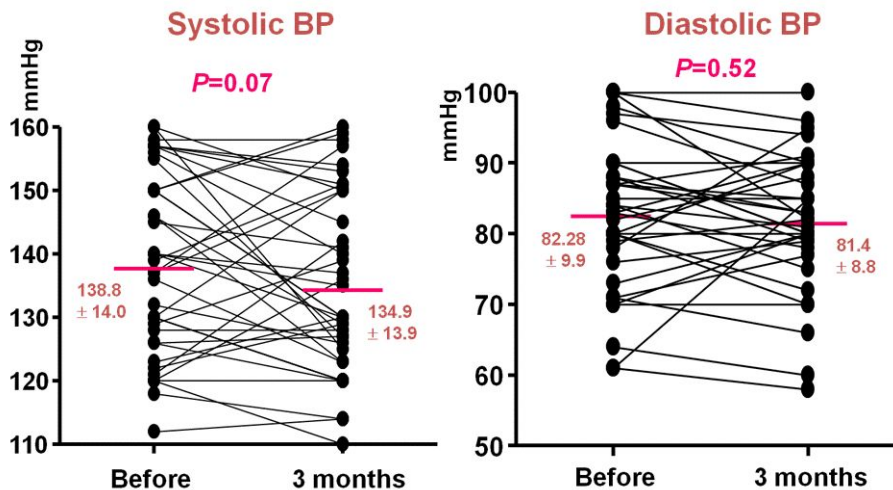
**Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population**

Patient	41
Age (years)	55.9 $\pm$ 12.9
Sex (M:F)	24:17
Underlying disease	
Diabetic nephropathy	14
IgA nephropathy	8
Chronic nephritis, clinical	8
Hypertensive nephropathy	6
Other glomerulonephritis	2
Unknown origin	3
Systolic blood pressure (mmHg)	138.8 $\pm$ 14.0
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.3 $\pm$ 9.9
Creatinine (mg/dL)	2.1 $\pm$ 1.0
Urine Prot/Cr ratio (g/g)	2.9 $\pm$ 2.6
CKD stage 2	21
CKD stage 3	16
CKD stage 4	5

Abbreviation : CKD, chronic kidney disease



**Fig. 2.** Changes in serum creatinine in patients with CKD who were treated with efonidipine and ACE inhibitor/ARB for 3 months.



**Fig. 1.** Change in systolic and diastolic BP in patients with CKD who were treated with efonidipine and ACE inhibitor/ARB for 3 months.

계에 따라 비교 하였을때 2,3기 단계의 만성 신질환 환자에서 단회뇨 단백/크레아티닌 비가 4기 환자에 비해 유의하게 감소하였다. 만성신질환 2기 환자에서 단회뇨 단백/크레아티닌 비가

-26.1%, 3기 환자에서 -17% 감소를 보인 반면 4기 환자에서는 12.8%의 증가를 보여 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p=0.03$ ). 또한 단회뇨 단백/크레아티닌 비는 3.0을 기준으로 그 이상인 환자와 이하인 환자를 두 그룹으로 나누어 비교 했을 때는 3.0 이상인 환자에서 단회뇨 단백/크레아티닌 비가 -21.5% 감소를 보여 단회뇨 단백/크레아티닌 비 3.0 미만의 환자들에 비해 단백질 감소 효과가 더 우수하였으나 통계적 유의성은 없었다 ( $p=0.09$ ) (Fig. 5).

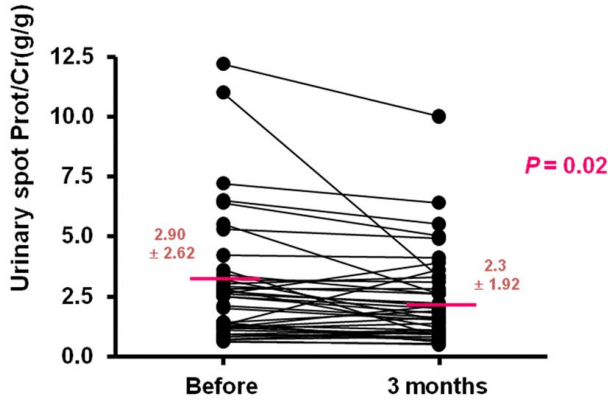


Fig. 3. Changes in the urine spot protein/creatinine ratio in patients with CKD who were treated with efonidipine and ACE inhibitor/ARB for 3 months.

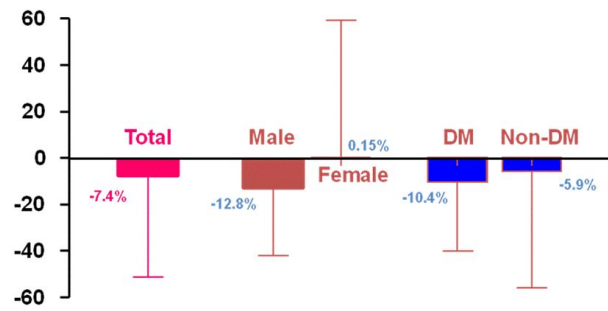


Fig. 4. Changes in the urine spot protein/creatinine ratio according to sex and etiologic factors in patients with CKD who were treated with efonidipine and ACE inhibitor/ARB for 3 months.

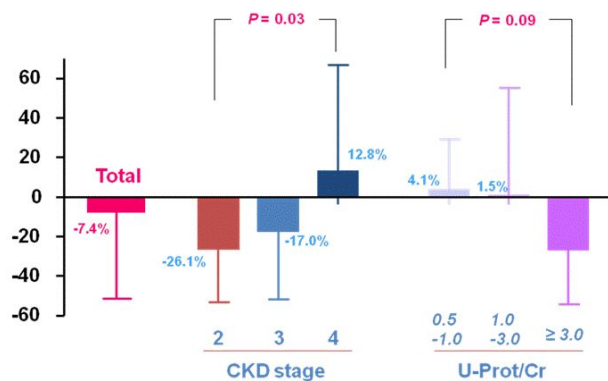


Fig. 5. Changes in the urine spot protein/creatinine ratio according to CKD stage and the basal urine spot protein/creatinine ratio in patients with CKD who were treated with efonidipine and ACE inhibitor/ARB for 3 months.

## 고 찰

만성신부전 환자에서 신장을 보호하기 위해서는 사구체의 모세혈관 압력을 감소시키는 것이 중요하다<sup>15, 16</sup>). ACE 억제제 또는 ARB 제제는 수축 세동맥의 수축을 억제함으로써 사구체의 혈압을 줄여 만성신질환 환자에서 신보호 효과가 있는 것으로 잘 알려져 있다<sup>1-5</sup>). L/T형 CCB인 efonidipine은 L형 CCB인 amlodipine이 수입 세동맥만을 선택적으로 확장시키는 것과 달리 수입 세동맥과 수축 세동맥 모두를 확장시켜 사구체 내 모세혈관의 압력을 줄이는데 더 좋은 효과가 있을 것으로 여겨진다<sup>11</sup>).

또한 대규모 임상 연구에서 밝혀진 대로 단백뇨는 신질환의 지표이면서 동시에 신기능 악화와 관련이 깊다<sup>17-20</sup>). 또한, 단백뇨는 심혈관 질환의 위험도와 관련이 있어 신질환 환자에서 항고혈압제의 항단백뇨 효과는 심혈관 질환의 합병증을 줄여줄 수 있는 인자가 된다<sup>21-25</sup>). 따라서 ACE 억제제 또는 ARB 제제와 L/T형 CCB인 efonidipine의 병합요법은 efonidipine의 항단백뇨 효과가 안지오텐신 II의 억제 뿐만아니라 사구체 고혈압을 완화시켜 이 두 약제의 병합요법은 만성신질환 환자의 항단백뇨 효과에 미치는 영향은 더 좋을 것으로 기대된다. 본 연구에서도 efonidipine 교체 투여 이후 단백질 감소 효과가 의미 있게 우수하였다. 또한 신기능이 많이 떨어진 만성 신질환 4기 환자보다 2, 3기 환자에서 항단백뇨 효과가 더 우수하게 나타났다. 이는 신기능의 악화가 덜 진행된 초기 만성신질환 환자들에게서 efonidipine과 ACE 억제제 또는 ARB 제제와의 병합요법이 신기능 보호가 더 우수하다는 것을 의미한다. 또한 단회뇨 단백/크레아티닌 비 3.0 이상일 때 항단백뇨 효과가 우수하게 나타났다. 이는 단백질이 많은 환자들에게서 보다 적극적인 efonidipine과 ACE 억제제 또는 ARB 제제와의 병합요법이 필요하다는 것을 의미하며, 향후 만성신질환 환자의 고혈압에 대한 치료 지침에 도움이 될 것으로 생각된다. 또한, 본 연구에서는 단백질 정도의 평가를 위해 단회뇨 단백/크레아티닌 비를 조

사하였다. 현재 가장 좋은 평가 방법은 24시간 채집뇨의 단백/크레아티닌 비를 구하는 것이지만, 국제 신장 재단의 KDOQI 가이드라인에서 언급된 바와 같이 단회뇨 단백/크레아티닌 비 또한 그 정확성이 높은 것으로 알려져 있다.

이와 같은 efonidipine의 혈역학적인 효과 이외에도, 신기능 악화 기전 중의 하나인 알도스테론에 대한 efonidipine의 효과도 보고되어 왔다. 이전의 연구들에 따르면 amlodipine 투여군에서 보다 efonidipine 투여군에서 혈장 알도스테론의 농도가 낮은 것으로 보고됨으로써<sup>26, 27)</sup> efonidipine이 알도스테론의 생성을 억제 함으로써 신보호기능을 할 것으로 기대되었다<sup>28)</sup>. 또한 ACE 억제제 또는 ARB 제제의 장기 사용은 혈장 알도스테론의 탈출현상을 일으킬 수 있는데 이는 efonidipine의 병합투여로 억제될 것으로 생각된다. 향후 efonidipine의 장기 투여와 혈장 알도스테론 농도의 변화와 그 역할에 대한 연구가 진행된다면 ACE 억제제 또는 ARB 제제와 efonidipine의 병합요법의 효과에 대해 더 많은 이해를 가져다 줄 것이라 생각된다. 본 연구에서 amlodipine과 ACE 억제제 또는 ARB 제제의 병합투여보다는 efonidipine과의 병합투여가 혈압 조절에서는 비슷한 효과를 보였지만 단백뇨를 줄이는 데는 더 효과적인 것이라는 결과를 보였다. 그러나 유의하진 않지만 수축기 혈압의 감소 경향이 일정 부분 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 관찰 대상자수가 많지 않고, 관찰 기간이 3개월로 짧기 때문에 장기 사용했을 때의 효과에 대해서는 결론을 지을 수가 없다.

본 연구는 대조군이 없어, 시간에 따른 질병의 진행을 보정할 수 없었고, 당뇨병이나, 만성신질환 4기 등 비교적 질환의 자연 진행을 배제할 수 없는 환자들이 대상에 포함되어 있다. 이러한 제한점을 고려하여 사구체 여과율이 기저치의 25% 이상 변하는 급격한 신기능 변화를 보인 환자를 제외하였고, 결과 자료를 만성신질환 단계에 따라 분석하여 의미있는 결과를 얻었다. 하지만, 좀 더 설득력있는 결과 도출을 위해서는 향후 대조군을 포함한 대규모 연구와 함께 3개월 이상의 관찰 자료가 필요할 것으로 생각된다.

Amlodipine은 인체내에서 반감기가 30-50시간으로 알려져 있으며 간에서 대사가 이루어진다<sup>29-31)</sup>. 하지만, 본 연구에서는 간기능에 대한 기본 정보가 부족하고, amlodipine에서 efonidipine으로 교체할 때 반감기를 고려한 세정기간에 대한 제한이 부족했다. 다만, 실험 대상자인 만성 신질환 환자들의 혈압 조절이 어려운 상황에서 임상적으로 혈압약을 제한하는 것에 어려운 점이 있었다. 향후 추가적인 연구가 이루어진다면 이러한 제한점도 충분히 고려해야 하겠다.

본 연구의 결과 L/T형 CCB와 레닌 안지오텐신 차단제의 병합요법이 항단백뇨 효과에서 통계적 의미를 보인 만큼 앞으로 더 많은 대상자를 상대로 장기간의 연구 및 amlodipine 투여군과 efonidipine 투여군간의 이중맹검법에 의한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이를 바탕으로 해서 L/T형 칼슘 통로 차단제의 사용이 궁극적 목표인 혈청 크레아티닌의 감소 및 장기 생존률의 개선에 도움을 주는지에 대해서 결과를 도출해 볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 본 관찰 연구는 ACE 억제제 또는 ARB 제제를 투여 중인 단백뇨성 만성신질환 환자에서 L/T형 CCB와의 병합투여는 L형 차단제와의 병합투여에 비해 우수한 단백뇨 감소 효과를 가지고 있음을 시사한다. 향후 L/T형 CCB의 항단백뇨 및 신기능 보존 효과에 대한 대규모 전향적 연구가 필요할 것이다.

## 요 약

**목적:** 기존의 L형 CCB에 비해 L/T형 CCB는 사구체 내압의 감소 및 알도스테론 차단 효과가 더 우수하여 단백뇨 감소 및 신기능의 보존의 측면에서 유용할 것으로 제시되고 있다. 연구자들은 ACE 차단제 또는 ARB 제제와 amlodipine을 사용하고 있는 만성신질환 환자에서 efonidipine으로의 교체 투여가 혈압, 요단백량에 미치는 영향을 조사하고자 하였다.

**방법:** ACE 억제제 또는 ARB 제제와 amlodipine을 사용 중 단회뇨 단백/크레아티닌비 0.5 이상의 단백뇨를 보이는 만성신질환 2-4단계 환자 41명을 대상으로 amlodipine 5 mg을 efonidipine 40 mg으로 교체투여하고 교체 전과 3개월 후의 혈압과 요단백량을 비교, 분석하였다.

**결과:** 단백뇨성 만성신질환 환자에서 amlodipine 5 mg을 efonidipine 40 mg으로 변경하였을 때

- 1) 수축기 및 확장기 혈압, 혈청 크레아티닌에는 유의한 변화를 보이지 않았다.
- 2) 단회뇨 단백/크레아티닌비는 유의한 감소를 보였다 (교체 전  $2.9 \pm 2.6$ , 교체 후  $2.3 \pm 1.9$ ).
- 3) 성별 및 원인질환에 따른 요단백량의 감소량은 차이가 없었다.
- 4) 만성신질환 2,3기 환자에서 4기 환자에 비해 유의한 요단백량 감소가 관찰되었다.
- 5) 요단백/크레아티닌비 3.0 이상의 환자에서 단백뇨 감소효과가 더 우수하였다.

**결론:** 본 관찰 연구는 ACE 억제제 또는 ARB 제제를 투여

중인 단백뇨성 만성신질환 환자에서 L/T형 칼슘통로차단제와의 병합투여는 L형 차단제와의 병합투여에 비해 우수한 단백뇨 감소 효과를 가지고 있음을 시사한다. 향후 L/T형 칼슘통로차단제의 항단백뇨 및 신기능 보존 효과에 대한 대규모 전향적 연구가 필요할 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H, Sasaki Y: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 313:1617-1620, 1985
- 2) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993
- 3) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001
- 4) Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group : Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 288:2421-2431, 2002
- 5) Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G: Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 354:359-364, 1999
- 6) Koshy S, Bakris GL: Therapeutic approaches to achieve desired blood pressure goals: focus on calcium channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 14:295-301, 2000
- 7) Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ: Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The department of veterans affairs cooperative study group on antihypertensive agents. *Circulation* 95:2007-2014, 1997
- 8) Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijs HJ: Silent ST depression and cardiovascular end-organ damage in newly found, older hypertensives. *Hypertension* 37:1083-1088, 2001
- 9) Carmines PK, Mitchell KD, Navar LG: Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics and glomerular function. *Kidney Int Suppl* 36:S43-S48, 1992
- 10) Tanaka H, Shigenobu K: Pathophysiological significance of T-type Ca<sup>2+</sup> channels: T-type Ca<sup>2+</sup> channels and drug development. *J Pharmacol Sci* 99:214-220, 2005
- 11) Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K, Wakino S, Kumagai H, Saruta T: Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 23:229-244, 2003
- 12) Ertel EA, Campbell KP, Harpold MM, Hofmann F, Mori Y, Perez-Reyes E, Schwartz A, Snutch TP, Tanabe T, Birnbaumer L, Tsien RW, Catterall WA: Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron* 25:533-535, 2000
- 13) Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, Takahashi T, Ohta S, Yoshii M, Minami J, Ono H, Numabe A, Matsuoka H: Efonidipine reduces proteinuria and plasma aldosterone in patients with chronic glomerulonephritis. *Hypertens Res* 30:621-626, 2007
- 14) Richard S: Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence. *Drugs* 65(Suppl 2):1-10, 2005
- 15) Hostetter TH, Olson JL, Renke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241:F85-F93, 1981
- 16) Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS: The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 49:1774-1777, 1996
- 17) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifster JL: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123:754-762, 1995
- 18) Remuzzi G, Chiurciu C, Ruggenenti P: Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). *Kidney Int Suppl* 92:S90-S96, 2004
- 19) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 65:2309-2320, 2004
- 20) Hunsicker LG, Atkins RC, Lewis JB, Braden G, de Zeeuw D, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ; Collaborative Study Group : Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Kidney Int Suppl* 92:S99-S101,

- 2004
- 21) Abbate M, Benigni A, Bertani T, Remuzzi G: Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant* 14:304-312, 1999
  - 22) Abbate M, Zoja C, Morigi M, Rottoli D, Angioletti S, Tomasoni S, Zanchi C, Longaretti L, Donadelli R, Remuzzi G: Transforming growth factor- $\beta$ 1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 161:2179-2193, 2002
  - 23) Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J: The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 108:1347-1352, 1984
  - 24) Culleton BF, Larson MG, Parfrey PS, Kannel WB, Levy D: Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: a prospective study. *Am J Med* 109:1-8, 2000
  - 25) Dykeman-Sharpe J: Proteinuria, a modifiable risk factor: angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs). *CANNT J* 13:34-38, 2003
  - 26) Imagawa K, Okayama S, Takaoka M, Kawata H, Naya N, Nakajima T, Horii M, Uemura S, Saito Y: Inhibitory effect of efonidipine on aldosterone synthesis and secretion in human adrenocarcinoma (H295R) cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 47:133-138, 2006
  - 27) Okayama S, Imagawa K, Naya N, Iwama H, Somekawa S, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Uemura S, Saito Y: Blocking T-type  $Ca^{2+}$  channels with efonidipine decreased plasma aldosterone concentration in healthy volunteers. *Hypertens Res* 29:493-497, 2006
  - 28) Tsutamoto T, Tanaka T, Nishiyama K, Yamaji M, Kawahara C, Fujii M, Yamamoto T, Horie M: Long-term effect of efonidipine therapy on plasma aldosterone and left ventricular mass index in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 32:670-674, 2009
  - 29) Scholz H: Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 10(Suppl 3):869-872, 1997
  - 30) Walker DK, Humphrey MJ, Smith DA: Importance of metabolic stability and hepatic distribution to the pharmacokinetic profile of amlodipine. *Xenobiotica* 24: 243-250, 1994
  - 31) Meredith PA, Elliott HL: Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* 22:22-31, 1992