

신실질성 고혈압증 환자에 대한 Barnidipine HCl의 혈압강하 효과

권건호 · 백용한 · 노현진 · 박형천 · 이인희 · 강신욱 · 최규현 · 이호영 · 한대석

= Abstract =

A Clinical Study on the Anti-hypertensive Effect of Barnidipine HCl in Hypertensive Patients with Renal Disease

Kun Ho Kwon, M.D., Yong Han Paek, M.D., Hyun Jin Noh, M.D.,
Hyeong Cheon Park, M.D., In Hee Lee, M.D., Shin Wook Kang, M.D.,
Kyu Hun Choi, M.D., Ho Yung Lee, M.D., Dae Suk Han, M.D.
*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,
The Institute of Kidney Disease, Seoul, Korea*

Background : Barnidipine is a new calcium channel blocker with a selective action on peripheral blood vessels. We investigated the efficacy and tolerability of barnidipine in the hypertensive patients with renal disease.

Method : After 4 week observation period, oral barnidipine 5mg was administered. If blood pressure did not decrease to 149/89mmHg or systolic and diastolic pressure did not decrease more than 20/10mmHg from the baseline value, the dose of barnidipine was increased by 5mg every 2 weeks. Blood pressure, heart rate and adverse effects were monitored every 2 weeks. We also assessed changes of renal function, serum electrolytes, uric acid, total cholesterol, liver function, 24 hours urine protein and sodium excretion and serum renin and aldosterone before and after barnidipine treatment in all patients.

Results : Barnidipine reduced blood pressure from $158 \pm 13.2/101.8 \pm 7.1$ mmHg to $139.9 \pm 8.5/85.5 \pm 7.5$ mmHg ($p < 0.05$). There were no significant changes in heart rate, renal function, daily urinary protein and sodium excretion, serum renin and aldosterone, serum electrolytes, uric acid and liver function test before and after barnidipine treatment. The elevation

연세 대학교 세브란스병원 내과의국
연세대학교 내과학교실, 연세신장질환 연구소
교신저자 : 권건호
서울시 서대문구 신촌동 134
TEL : (02) 361-7740~1

of total cholesterol and alkaline phosphatase was statistically significant, but this change was not significant clinically. Adverse effects of barnidipine were noted in 5(16.7%) out of 30 patients. Facial flushing and palpitation were noted in 4 cases(13.3%) and headache was noted in 2 cases(6.7%). But their symptoms were mild and disappeared during treatment.

Conclusion : In this study, we can conclude that barnidipine is a safe and effective calcium channel blocker for lowering blood pressure in hypertensive patients with renal disease. Further long-term and prospective clinical study would be needed to confirm our observations.

KEY WORDS : Barnidipine · Calcium channel blocker · Hypertension · Renal disease.

서 론

만성 신장 질환은 흔히 고혈압이 동반되며, 지속적인 고혈압은 신기능의 악화를 촉진시킬 뿐만 아니라 심장 및 뇌혈관계의 합병증을 초래하는 중요한 원인이 된다. 따라서 만성 신장 질환 환자들에서 신기능의 악화를 최소화하고 이에 따르는 여러가지 심혈관계 합병증의 예방을 위해서는 적절한 혈압조절이 필수적이다.

이상적인 항 고혈압제는 강압 효과가 확실하고 부작용이 적으며, 경제적이고 투약중 안락한 생활이 유지될 수 있는 약제를 선택하여 환자의 순응도를 높이는 것이 중요하다. 특히 신장 질환이 동반된 고혈압 환자에서는 치료중에도 적절한 신장의 혈류가 유지되어야 한다고 알려져 있다.

현재 사용되는 항고혈압제제로는 1960년대에 thiazide계 이뇨제¹⁾가 개발된 이후 교감신경 차단제²⁾, 말초혈관 확장제 및 칼슘 통로 차단제³⁾, angiotensin 전환효소억제제⁴⁾등이 있어 각 환자에서 동반된 질환등에 따라 적합한 약제를 선택할 수 있다.

칼슘 통로 차단제는 칼슘이온의 막내 유입을

차단하여 말초혈관의 확장을 일으킴으로써 혈압을 저하시키는 약리작용을 가진 약제이다. 최근에 개발된 barnidipine hydrochloride[(+)- (3'S, 4S)- 3-(1'- benzyl- 3'- pyrrolidinyl methyl 2, 6- dimethyl- 4- (m- nitrophenyl)- 1, 4- dihydropyridine- 3, 5- dicarboxylate hydrochloride, barnidipine] (Fig. 1)은 nifedipine, nicardipine과 같은 dihydropyridine계열로 강력한 혈관 확장 작용을 통한 강압 효과와 적은 부작용 그리고 지속적인 강압 효과로 인해 사용이 용이한 강압제이다⁵⁾.

본 저자들은 고혈압이 동반된 만성 신장 질환 환자에서 칼슘 통로 차단제인 Barnidipine HCl의 강압 효과, 부작용 및 신기능에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 시행하였으며 그 결과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 대상

1995년 6월부터 1995년 11월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 신장내과 외래에 내원한 환자중 20세 이상 65세 미만으로 혈압은 4주간 관찰기의 최종 2시점의 혈압이 안정되고(측

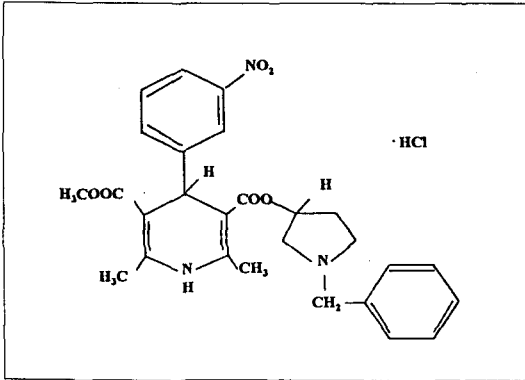


Fig. 1. Chemical structure of barnidipine hydrochloride.

정치의 차가 수축기 20mmHg, 확장기 10mmHg 이내), 그 평균치가 수축기혈압 160mmHg 이상 혹은 확장기혈압 95mmHg이상인 환자로서, 요검사 또는 조직검사로 사구체신염등 신실질성 질환이 확인되었거나, 혈청 creatinine치가 1.5mg/dl이상, 4.0mg/dl이하인 신장애가 있거나, 당뇨병성 신증이 있는 경우를 대상으로 하였다.

대상 환자중 심한 심혈관질환, 고혈압 응급증, 뇌졸중후 6개월 이내, 허혈성 심질환후 6개월 이내, 고도의 부정맥, 중증 울혈성 심부전, 판막질환(대동맥 혹은 승모판 협착)이 있는 환자, 약물 알러지 혹은 과민증이 있는 환자나 임신, 수유중인 환자 및 내원 당시 다른 혈압약(이노제 제외)을 사용하고 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

모든 대상 환자들은 임상 실험전 본 약제의 약리작용 및 부작용에 대하여 충분한 설명을 듣고 서면 동의후에 임상 실험에 참가하였다.

2. 방법

대상 환자는 혈압에 영향을 미친다고 판단되는 모든 약제를 중지하고, 처음 2주간은 약물 투여 없이 관찰하고 그후 2주간은 placebo를 1일 1회 조식후 투여하여 총 4주간 관찰한 후 barnidipine 5mg을 경구 투여하였다. 2주간의 투약후 혈압이 140/90 mmHg이하로 내려가거나, 또는 관찰기 종료시의 혈압과 비교하여 20/10mmHg이상(또는 평균혈압으로 13mmHg이상)의 강압이 얻어진 경우는용량을 변경하지 않고 4주간 계속 투약후 시험을 종료하였고, 혈압이 140/90 mmHg이하로 내려가지 않거나 관찰기 종료시의 혈압과 비교하여 20/10mmHg이상(또는 평균혈압으로 13mmHg이상)의 강압이 얻어지지 않는 경우에는 2주 간격으로 5mg씩 증량하여 최고 15mg까지 투약하였으며, 혈압 강하 목표에 도달한 용량을 4주간 계속 투여 관찰하여 시험을 종료하였다. 관찰기에는 2주 간격으로 문진 및 이학적 검사로 이상 유무를 관찰하였다. 대상 환자들에서 신기능 및 혈액화학적 검사로서 barnidipine 투여 4주전, 2주후와 치료 종료시에 BUN, creatinine, AST, ALT, alkaline phosphatase, total cholesterol, uric acid, calcium, phosphate, sodium, potassium, chloride, total CO₂ content, fasting glucose, total protein, albumin과 일반 요화학 검사를 시행하였고, 치료 4주전과 치료 종료시의 24시간 소변을 채취하여 크레아티닌 여과율과 24시간 단백질 및 sodium 배설량을 측정하였고, barnidipine이 renin-angiotensin-aldosterone system에 미치는 영향을 알아

Table 1. Decision criteria for assessing antihypertensive effect

	excellent	good	fair	poor	increasing
Systolic BP (mmHg)	≤-30	-29(-20)	-19(-10)	±9	≥+10
Diastolic BP (mmHg)	≤-15	-14(-10)	-9(-5)	±4	≥+5
Mean BP (mmHg)	≤-20	-19(-13)	-12(-7)	±6	≥+7

보기 위해 치료 4주전과 치료 종료후의 혈청 renin과 aldosterone치를 측정하였다.

혈압 측정은 내원하여 10분간 안정후 상완에서 Kortokoff법으로 측정하였다. 환자는 매 방문시마다 복용약을 확인하였으며, 새로운 증상이나 부작용을 알아보기 위하여 문진 및 이학적 검사를 반복하였다. 강압 효과의 판정은 관찰기의 최종 2시점의 혈압 평균치와 치료기 최종 2시점의 혈압의 평균치를 가지고 판정하였다(Table 1). 수축기 혈압의 차가 30mmHg이상이고 확장기 혈압의 차가 15mmHg이상 또는 평균 혈압이 20mmHg이상 감소할 경우 현저히 하강(excellent), 수축기 혈압의 차가 20-29mmHg이고 확장기 혈압의 차가 10-14 mmHg 또는 평균 혈압이 13-19mmHg감소할 경우 하강(good)으로 판정하였다. 하강(good), 약간 하강(fair) 에이면서 치료기의 기준 혈압치가 149/89mmHg이하로 하강한 경우 각각 1단계 평가를 올려 현저히 하강(excellent), 하강(good)으로 판정하였다.

통계학적 수치는 평균치±표준편차로 표시하였으며, 맥박과 혈압의 치료 전후의 비교를 위하여 paired t-test를 사용하였고, P<0.05 시에 통계학적인의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

대상 환자는 30예로 남녀비는 15:15, 평균 연령은 45세, 신장 및 체중 평균은 각각 163.3±7.6cm, 62.5±10.4kg 이었다. 환자들의 관찰기 최종 2시점의 혈압 평균치는 JNC-V(The Fifth Report of the Joint National Committee) 고혈압 분류상 1기(경도) 5예, 2기(중등도) 21예, 3기(중도) 4예 있었으며, 환자들의 신장 질환으로는 만성 사구체신염 27예, 다낭신 2예, 당뇨병 신증이 1예 있었다

Table 2. Patient characteristics

No. of patients	30
Age(years)	45.1±10.4*
Sex(M:F)	15:15
Primary renal disease**	
CGN	27
PCK	2
DMN	1
JNC-V*** staging of hypertension	
1	5
2	21
3	4

*: mean±S.D.

** : CGN : chronic glomerulonephritis, PCK : polycystic kidney, DMN : diabetic nephropathy

*** : The Fifth Report of the Joint National Committee

(Table 2). 총 30예중 8예는 실험 기간 동안 1일 5mg을 복용하였고, 14예는 1일 5mg으로 시작하여 10mg까지 증량하였으며, 8예에서는 15mg까지 증량하였다.

2. 강압 효과

4주째에 종료된 환자(3예)들에서 관찰기 종료시의 혈압은 수축기 160.0±34.6mmHg, 확장기 105.0±13.2mmHg이었고, 2주후에는 수축기 131.7±12.6 mmHg, 확장기 81.7±5.8mmHg이고, 4주후에는 수축기 131.7±16.1 mmHg, 확장기 85.0±5.0 mmHg로 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지는 않았지만, 관찰기 종료시의 혈압에 비해 수축기 및 확장기 혈압이 강압 효과의 기준에 따라 현저히 하강(excellent)하였다. 6주째 종료된 환자(15예)들의 경우 관찰기 종료시 수축기 및 확장기 혈압이 160.7±13.7/102.7±9.0mmHg이었고, 투여 2주후 147.6±9.7/91.7±9.9 mmHg, 투여 4주후 140.7±7.5/85.3±8.8mmHg, 투여 6주후 138.3±7.9/84.3±8.0mmHg로 관찰기 종료시의 혈압에 비하여 각각 유의하게 감소하였다(P<0.05)(Fig. 2).

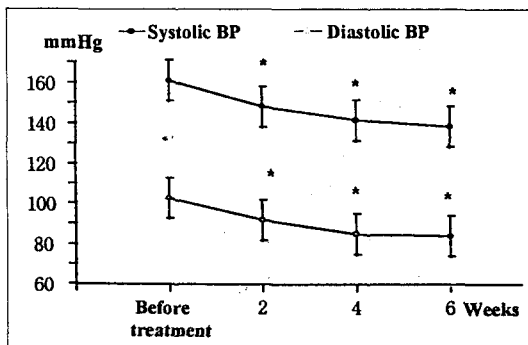


Fig. 2. Changes of systolic and diastolic blood pressure over the treatment period in patients finished at 6 weeks (n=15).

* ; p < 0.5, vs. before treatment

8주째 종료된 환자(12예)에서는 관찰기 종료시 혈압은 $158.3 \pm 10.1 / 100.8 \pm 6.0$ mmHg, 투여 2주후 $151.3 \pm 13.7 / 95.4 \pm 5.4$ mmHg, 투여 4주후 $154.6 \pm 9.4 / 95.8 \pm 8.5$ mmHg, 투여 6주후 $142.1 \pm 7.5 / 86.7 \pm 7.2$ mmHg, 투여 8주후 $139.6 \pm 8.4 / 85.8 \pm 8.7$ mmHg로 투여 4주후의 수축기 혈압을 제외하고는 각각 관찰기 종료시의 혈압에 비해 통계학적으로 유의한 감소를 보였다(P<0.05)(Fig. 3).

강압 효과의 판정을 위해 관찰기 최종 2시점의 혈압의 평균과 치료기 최종 2시점의 혈압의 평균

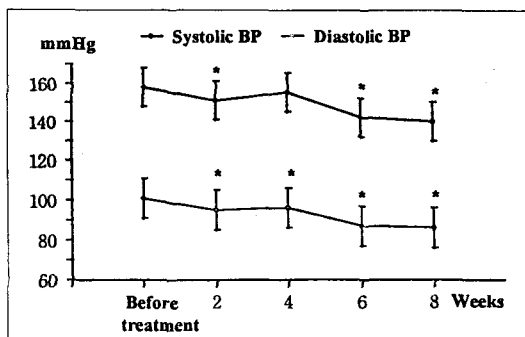


Fig. 3. Changes of systolic and diastolic blood pressure over the treatment period in patients finished at 8 weeks(n=12).

*P<0.5, vs. before treatment

을 비교하였는바, 통계학적으로 유의한 혈압 감소를 관찰하였고(Fig. 4), 강압 효과의 판정 기준에 따라 23예(76.7%)에서 현저히 하강(excellent), 5예(16.7%)에서 하강(good)을 보여 28예(93.4%)에서 효과적인 혈압강하를 보였다(Table 3).

3. 맥박수에 미치는 영향

6주째 종료된 환자들에서 투여 2주후 및 투여 4주후에는 별다른 변화가 없었으나, 투여 6주후에 통계학적으로 의미있는 맥박수의 감소를 보였다(Fig. 5). 하지만 P-value가 0.049이고 환자수가 적어 임상적인 의미를 두기는 어려울 것으로 생각된다. 4주째 종료된 환자 및 8주째 종료된 환자들에서는 투여 기간중 통계학적으로 의미있는 변화는 관찰할 수 없었다(Fig. 6).

Table 3. Antihypertensive effect(n=30)

	No of patients(%)
Excellent	23(77)
Good	5(17)
Fair	2(6)
Poor	0(0)

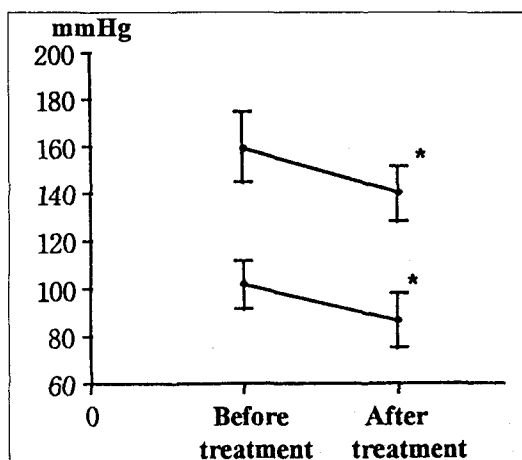


Fig. 4. Systolic and diastolic pressure before and after treatment.

*P < 0.05, vs. before treatment

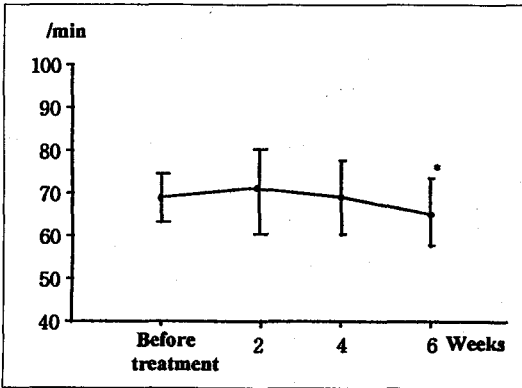


Fig. 5. Changes of heart rate over the treatment period in patients finished at 6 weeks(n=15). *P=0.049, vs. before treatment

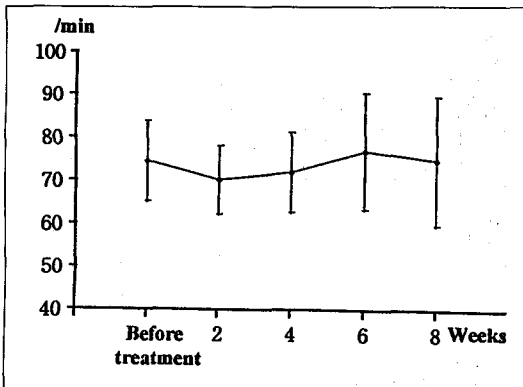


Fig. 6. Changes of heart rate over the treatment period in patients finished at 8 weeks(n=12).

4. 신장기능 및 24시간 요단백과 sodium 배설량의 변화

Barnidipine 투여 전후의 BUN, Cr, 크레아티닌 여과율, 24시간 요단백 및 sodium 배설량에 유의한 변화는 없었다(Table 4).

5. 혈청 전해질의 변화

Barnidipine 투여 전후의 혈청 sodium, potassium, chloride, total CO₂ content, calcium 및 phosphate 수치의 유의한 변화는 없었다(Table 5).

6. 혈청 생화학적 검사의 변화

Barnidipine의 투여 전후 혈청 생화학 검사상 total cholesterol과 alkaline phosphatase의에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6).

7. Renin과 aldosterone의 변화

Barnidipine 투여 전후 renin은 증가하는 추세를 보이고, aldosterone은 감소하는 추세를 보이나, 통계학적으로 의미는 없었다(Table 7).

8. Barnidipine의 최종 투여용량에 따른 혈압 강하 효과와 환자의 특성 및 검사 소견

Table 4. Changes of BUN, serum creatinine, creatinine clearance, 24 hours urine protein and 24 hours sodium excretion before and after barnidipine treatment

	Before treatment	After treatment*
BUN(mg/dl)	21.2±8.04	22.4±12.3
Creatinine(mg/dl)	1.73±1.02	1.90±1.37
Creatinine clearance(ml/min)	66.73±40.74	60.43±36.48
24 hours urine protein(g/day)	1.91±1.83	2.24±2.22
24 hours urine sodium(mEq/day)	189.4±83.0	199.6±96.2

mean±S.D.

*; p>0.05, vs the values before treatment

Table 5. Changes of serum electrolytes before and after barnidipine treatment

	Before treatment	After treatment*
Sodium(mEq/L)	141.4±1.78	141.9±2.27
Potassium(mEq/L)	4.20±0.48	4.20±0.48
Chloride(mEq/L)	108.2±2.64	108.0±2.98
Total CO ₂ (mEq/L)	22.27±2.64	22.77±2.94
Calcium(mg/dl)	8.87±0.63	8.83±0.65
Phosphate(mg/dl)	3.70±0.65	3.67±0.61

mean±S.D.

*; p>0.05, vs. the values before treatment

Table 6. Changes of hematologic and biochemical findings before and after barnidipine treatment

	Before treatment	After treatment	p-value
WBC(/ul)	6600.±1673.0	6266.7±1741.0	NS*
Hemoglobin(g/dl)	13.5±1.9	13.5±2.1	NS
Platelet(10 ³ /ul)	221.6±79.3	226.0±82.9	NS
Fasting blood sugar(mg/dl)	97.4±13.6	98.8±13.1	NS
Cholesterol(mg/dl)	203.5±42.1	218.9±46.2	p<0.05
Uric acid(mg/dl)	6.53±1.76	6.30±1.71	NS
Total protein(g/L)	7.13±0.78	7.23±0.82	NS
Albumin(g/L)	4.47±0.63	4.43±0.68	NS
Total bilirubin(mg/dl)	0.73±0.52	0.70±0.54	NS
AST(IU/L)	9.13±11.83	9.73±7367	NS
ALT(IU/L)	20.90±19.40	22.97±17.34	NS
Alkaline phosphatase(IU/L)	70.3±17.9	74.6±19.5	p<0.05

mean±S.D.

*NS : not significant(p-value obtained by paired t-test)

Table 7. Changes of plasma renin activity and aldosterone level before and after barnidipine treatment

	Before treatment	After treatment*
Renin(ng/mL/hr)	1.334±1.29	1.454±1.09
Aldosterone(pg/mL)	226.6±167.3	202.4±142.7

mean±S.D.

*; p<0.05, vs. the values before treatment

Table 8. Antihypertensive effect according to the final dosage of barnidipine

	5mg	10mg	15mg	
Excellent	8	11	4	23
Good	0	3	2	5
Fair	0	0	2	2
total	8	14	8	30

Table 9. Comparison of baseline blood pressure and laboratory data according to the final dosage of barnidipine

	5mg (N=8)	10mg (n=14)	15mg (n=8)
Age(year)	46.3±13.5	47.4±9.0	40.1±8.7
SBP(mmHg)	157.9±19.1	157.5±11.9	161.6±9.3
DBP(mmHg)	101.1±5.4	101.8±9.2	101.8±4.2
Scr(mg/dl)	1.58±1.06	1.68±0.89	1.84±1.03
Ccr(ml/min)	77.4±57.4	71.0±35.4	48.2±24.9
24hr urine protein(mg/day)	2019±2756	1779±1327	2022±1696
24hr urine Na(meq/day)	185.5±113.7	213.7±82.0	154.3±23.0
PRA(ng/ml/hr)	0.94±0.48	1.46±1.58	1.44±1.16
Serum aldosterone(pg/ml)	184.4±99.5	225.4±202.3	271.8±156.7

mean±S.D. p>0.05

Barnidipine의 최종 투여용량이 5mg이었던 8예에서는 모두 현저히 하강(excellent)의 강압효과를 보였고, 10mg이었던 14예중에 11예(79%)에서 현저히 하강(excellent), 3예(21%)에서 하강(good)의 강압효과를 보였으며, 15mg이었던 8예중에 4예(50%)에서 현저히 하강(excellent), 2예(25%)에서 하강(good), 2예(25%)에서 약간 하강(fair)의 강압효과를 보였다(Table 8). 각 3군에서 환자의 나이, 치료전 혈압, 신장기능, 24시간 요단백 및 sodium 배설량, 혈청 renin 활성도 및 aldosterone 농도를 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 하지만 최종 투여용량이 많을수록 혈청 크레아티닌은 높아지는 경향을 보였고, 크레아티닌 청소율은 낮아지는 경향을 보였다(Table 9).

9. 부작용

전체 환자 30예중 5예(16.6%)에서 부작용이 발생하였고, 안면 홍조 4예(13.3%), 두통 2예(6.7%), 심계항진이 4예(13.3%)씩 발생하였으나 모두 증상이 경미하여 약물투여를 중단할 필요는 없었다(Table 10).

Table 10. Adverse effects

	cases (%)
Facial flushing	4(13.3)
Palpitation	4(13.3)
Headache	2(6.7)

고 안

칼슘 통로 차단제는 탁월한 강압 효과와 경미하고 적은 부작용으로 인하여 다양한 질병에서 일차적으로 선택되어지는 약제이다. 칼슘 통로 차단제의 작용기전은 세포내로 칼슘이 유입되는 여러 경로중 전압에 민감한 calcium channel에 선택적으로 결합해서 세포내로의 칼슘 유입을 억제하는데, 이러한 전압에 민감한 calcium channel은 심근 및 혈관 평활근에 풍부하게 존재하기 때문에 이들 심근 및 혈관 평활근에 선택적인 이완 효과를 나타낸다. 이러한 칼슘 통로 차단제는 verapamil을 포함하는 papaverine유사 복합체, nifedipine, nicardipine, felodipine, nitrendipine과 barnidipine등을 포함하는 dihydropyridine계열, 그

리고 diltiazem을 포함하는 benzothiazepine복합체 등 3가지 계열로 구분된다. 각 계열에 따라 심근 수축력이나 동방결절, 방실결절의 전도에 미치는 영향 및 말초혈관의 저항에 미치는 효과에 차이가 있어 말초혈관 저항에 대한 효과는 barnidipine을 포함하는 dihydropyridine계가 가장 우수한 것으로 알려져 있다⁶⁾.

신장 질환이 동반되어 있는 고혈압 환자에서는 신장 질환의 진행에 따른 고혈압의 악화와 악화된 고혈압에 의한 신장 기능 저하의 악순환을 막기 위하여 질병의 초기부터 지속적인 혈압 조절이 필요하므로 가능한 부작용이 적고 사용이 간편한 항고혈압제가 요구된다. 이러한 환자에서 항고혈압 치료제로써 칼슘 통로 차단제의 유용성은 신장에 미치는 여러가지 유의한 혈액학적인 효과로 관심의 대상이 되고 있다⁷⁻¹⁰⁾. 칼슘 통로 차단제가 신장에 미치는 주요한 혈액동학적인 효과는 전신적인 강압 효과와 더불어 주로 사구체의 수입세동맥(afferent arteriole)의 혈관 수축 억제이다. 이러한 수입세동맥의 혈관 수축 억제는 사구체 모세혈관의 정수압을 올려 이론적으로 신장에 유해할 것으로 가정되어지나, 실제 동물 실험에서 평균 혈압의 감소로 인해 사구체 모세혈관의 정수압 증가는 거의 없었으며¹¹⁾, 최근에 만성 신부전환자에서 장기간 칼슘 통로 차단제 치료에 의해 신장 기능의 악화를 유의하게 감소시킨다는 보고가 있다^{12,13)}. 칼슘 통로 차단제의 신장 보호 효과에 대한 기전으로는 전신적인 강압 효과와 더불어 신장 조직 증식의 완화, 거대분자의 mesangium traffic의 조절, 잔여 사구체의 과도관류의 완화, 요독성 신석회화의 개선, 성장인자들의 mitogenic effects의 완화, 고혈압으로 유발된 칼슘 유입의 차단, free radical 형성의 감소 등이 연구되고 있다^{14,15)}. 이러한 칼슘 통로 차단제의 신장에 대한 보호 효과로 인하여 다양한 종류가 개

발되어 임상적으로 이용되고 있으며, barnidipine은 dihy- dropyridine계에 속하는 최근에 개발된 칼슘 통로 차단제로 경구 투여시 위장관에서 흡수되어 최고 혈중 농도는 2시간 이내에 이르게 되고 간에서 대사되어 소변(40%) 및 대변(60%)으로 배출된다. 투여 용량에 관계없이 6시간 정도에서 두번째 혈중 농도 증가가 있으며 반감기는 10시간 정도이며, 24시간 이상 안정된 강압 효과를 보인다.

본 연구에서 barnidipine을 투여함으로써 투여 전 혈압에 비해 평균 수축기혈압 19mmHg, 확장기혈압 16mmHg정도의 혈압 강하로 대상 환자의 90%에서 확장기혈압을 90mmHg이하로 조절되었다. Pettinger등¹⁶⁾은 고혈압의 조절만으로도 신장 질환의 진행을 완화시킬 수 있다고 보고하였고, 고혈압 조절의 적절한 수준으로는 통상적으로 145/95mmHg이하라고 하였으며, Luft등¹⁴⁾은 신장 손상의 경과를 완화시킬 수 있는 혈압 수준은 확장기혈압이 85mmHg이하라 하였다. 따라서 이러한 barnidipine의 강압 효과는 신장질환의 진행 완화에 기여할 것으로 생각된다.

칼슘 통로 차단제의 renin에 대한 효과는 juxtaglomerular cell에 대한 calcium의 직접적인 효과를 억제함으로써 renin분비를 상승시켜 치료 3주 후에 최고치에 도달한 후 서서히 치료전 수치로 감소되는 것으로 보고되었고^{17,18)}, aldosterone은 renin의 분비가 증가되어 있다 하더라도 분비에 calcium이 필수적이므로 증가하지 않는다고 보고하였다^{17,18)}. 또한 대부분의 칼슘 통로 차단제는 단기 치료후 이노 효과가 있고, 다른 혈관 확장제와 달리 보상적인 염류저류를 보이지 않는다고 보고되었다^{6,19)}. 본 연구에서는 치료 전후의 혈청 renin, aldosterone 및 24시간 sodium배설에 유의한 차이는 보이지 않았다.

칼슘 통로 차단제의 단백질뇨에 대한 효과는 보

고자에 따라 차이를 보이고 있으며, Valentino등²⁾은 칼슘 통로 차단제의 종류에 따라 차이를 보여 diltiazem등은 신장기능을 악화시키지 않고 뇨단백 배설을 감소시키는 반면에 dihydropyridine계는 뇨단백 배설을 증가시킬 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 barnidipine 투여 전후 단백뇨 배설량에 유의한 차이를 보이지 않았다.

Barnidipine의 최종 투여용량에 따라 저용량(5mg) 투여군에서는 모두 현저히 하강의 강압효과를 보였으며, 고용량(15mg) 투여군에서는 50%에서만 현저히 하강의 강압효과를 보였다. 이는 고용량 투여군에서 통계적으로 의미는 없으나 혈청 크레아티닌이 높고, 크레아티닌 여과율이 낮은 경향을 보여 신장기능이 나쁘면 고용량의 항고혈압제가 요구되는 것을 시사한다고 생각된다.

칼슘 통로 차단제의 부작용은 dihydropyridine계가 가장 많은 것으로 되어 있으며, 안면홍조, 심계항진, 두통, 현기증, 변비, 부종 등이 있을 수 있으나 약물의 중단시 호전되는 가역성을 보인다고 보고하였다⁶⁾. 본 연구에서는 전체 부작용은 5%에서 발생하여 전체 발생률은 16.6%이었고, 안면홍조 13.3%, 두통 6.2%, 심계항진 13.3%의 발생률을 보였다. 대부분 증상이 경미하여 계속 투여 중에 증상이 호전되었다. 혈액검사 및 혈액 화학검사, 요검사 등 실험실 검사에 대하여 칼슘 통로 차단제가 별다른 변화를 일으키지 않는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 본 연구에서는 cholesterol의 변화가 유의하게 증가된 것으로 결과가 나왔으나 정상 범위내에서의 변화였으며 신장질환 자체에 의해서도 증가될 가능성이 있으나 추시가 필요할 것으로 생각되며, alkaline phosphatase도 유의한 차이를 보이나 다른 간기능 검사에 유의한 차이가 없는 점으로 미루어 임상적인 의의를 두기는 어려우나 barnidipine이 간에서 대사되므로 간기능 부전이 있는 경우에는 주의가 필요할 것으로

생각된다.

결론적으로 항고혈압제제로 barnidipine은 신장질환을 동반한 고혈압 환자에서 비교적 안전하게 혈압을 강하시킬 수 있는 칼슘 통로 차단제로 생각되나, 본 연구에서는 대상 환자의 규모가 작고 4-8주간의 비교적 단기간의 약물 투여로써 장기간의 약물 투여가 환자에게 미치는 영향을 평가할 수 없었다. 향후 barnidipine의 신기능 보호 또는 신기능 악화 방지에 대한 장기적인 효과를 입증하기 위해서는 대조 평가 및 당뇨병 신증 등 개별적인 질환에 대한 전향적인 조사가 있어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

Barnidipine은 최근에 새롭게 개발된 dihydropyridine계 칼슘 통로 차단제로 말초혈관 평활근에 선택적으로 작용하여 혈압강하 작용을 나타낸다. 저자들은 신장질환이 동반된 고혈압 환자에서 barnidipine의 강압 효과와 부작용 및 신장 기능에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

방 법 :

1995년 6월부터 1995년 11월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 신장내과 외래에 내원한 환자중 신장질환이 동반된 고혈압 환자 30명을 대상으로 4주간의 관찰기 후에 barnidipine 5mg을 투여후 혈압이 149/89mmHg이하로 내려가지 않은 경우 또는 관찰기 종료시의 혈압과 비교하여 20/10mmHg 이상의 강압이 얻어지지 않는 경우는 2주 간격으로 5mg씩 15mg까지 증량하였다. 혈압과 맥박 및 부작용은 2주 간격으로 문진 및 이학적 검사로 이상 유무를 관찰하였고, 치료 전후의 신기능 및 혈액화학적 검사를 위해 BUN, creatinine, AST, ALT, alkaline phosphatase,

total cholesterol, uric acid, calcium, phosphate, sodium, potassium, total CO₂ content, fasting glucose, total protein, albumin, 일반 요화학 검사, 24시간 요단백 및 sodium 배설량, 혈청 renin 과 aldosterone을 측정하였다.

결 과 :

Barnidipine투여 전후의 강압 효과를 알아보기 위해 관찰기 최종 2시점의 혈압의 평균 158.0±13.2/101.8±7.1mmHg에서 치료기 최종 2시점의 혈압의 평균 139.9±8.5/85.5±7.5mmHg로 통계적으로 유의하게 혈압이 감소하였고(P<0.05), 30예중에서 28예(94%)에서 하강(good)이상의 강압효과를 보였다. 맥박수, 신기능, 24시간 요단백 및 sodium 배설량, 혈청 renin과 aldosterone, 혈청 전해질, 요산과 간기능 검사상 barnidipine투여 전후에 별다른 차이를 보이지 않았다. 총 cholesterol 과 alkaline phosphatase는 통계적으로 유의한 증가 소견을 보였으며 임상적인 의미를 두기는 어렵다고 생각되나 향후 추사가 필요할 것으로 생각된다. Barnidipine의 부작용으로는 전체 30예중 5예(16.7%)에서 발생하였고, 안면 홍조 4예(13.3%), 심계항진 4예(13.3%), 두통 2예(6.7%)로 발생하였으나, 모든 예에서 증상이 경미하였고 투약을 중지할 필요는 없었다.

결 론 :

이상의 결과로 barnidipine은 신질환이 동반되어 있는 고혈압 환자에서 신기능의 악화없이 사용할수 있는 부작용이 적고 강압 효과가 뛰어난 칼슘 통로 차단제로 생각된다.

References

- 1) Ames RP, Hill P. Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. *Am J Med* 1976;61:748-757
- 2) Day JL, Simpson N, Metcalfe J, Page RL. Metabolic consequences of atenolol and propranolol in treatment of essential hypertension. *Br Med J* 1979;1:77-80
- 3) Olivari MT, Bartorellic C, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi MD. Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonistic agent. *Circulation* 1979;59:1056-1062
- 4) Furpuson RK, Brunner HR, Turini GA, Gavras H, McKinstry DN. A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man. *Lancet* 1977;1:775-778
- 5) Shibasaki M, Inagaki O, Takanaka T. Hemodynamic effects of barnidipine hydrochloride in conscious squirrel monkeys. *Gen Pharmac* 1994;25:565-568
- 6) Cummings DM, Amadio P, Nelson L, Fitzgerald JM. The role of calcium channel blockers in the treatment of essential hypertension. *Arch Intern Med* 1991;151:250-259
- 7) Epstein M. Calcium antagonists and renal protection, current status and future perspectives. *Arch Intern Med* 1992;152:1573-1584
- 8) Loutzenhiser R, Epstein M. Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am J Physiol* 1985;249:F619-F629
- 9) Loutzenhiser R, Epstein M. Renal microvascular actions of calcium antagonists. *J Am Soc Nephrol* 1990;1(S):S3-S12
- 10) Loutzenhiser R, Epstein M. Modification of the renal hemodynamic response to vasoconstrictors by calcium antagonists. *Am J Nephrol* 1987;7(S1):7-16
- 11) Anderson S. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists in rats with reduced renal

- mass. Hypertension* 1991;17:288-295
- 12) Eliahou HE, Cohen D, Hellberg B. *Effect of the calcium channel blocker nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man. Am J Nephrol* 1988;8:285-290
 - 13) Brazy PC, Pitzwilliam JF. *Progressive renal disease: role of race and antihypertensive medications. Kidney Int* 1990;37:1113-1119
 - 14) Luft FC, Johnson CI. *Are calcium antagonists of value in ameliorating the course of chronic renal failure? Kidney Int* 1992;41(S36):S114-S118
 - 15) Epstein M, Loutzenhiser R. *Potential applicability of calcium antagonists as renal protective agents. In: Epstein M, Loutzenhiser R, eds. Calcium Antagonists and the Kidney, Hanley & Belfus, Philadelphia, 275-298, 1990*
 - 16) Pettinger WA, Hing CL, Reisch J, Mitchell HC. *Long-term improvement in renal function after short-term strict blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. Hypertension* 1989; 13:766-772
 - 17) Bauer JH, Reams G. *Short- and long-term effects of calcium entry blockers on the kidney. Am J Cardiol* 1987;59:66A-71A
 - 18) Weber MA, Drayer JIM. *The calcium channel blocker nitrendipine in single and multiple-agent antihypertensive regimens: Preliminary report of a multicenter study. J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6:S1077-S1084
 - 19) Zanchetti A, Leonetti G. *Discussion on the natriuretic effect of calcium antagonists. J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(S1):S161-S164
 - 20) Valentino VA, Wilson MD, Weart W, Bakris GL. *A protective on converting enzyme inhibitors and calcium channel antagonists in diabetic renal disease. Arch Intern Med* 1991;151:2367-2372