



만성 신장질환 환자에서 dual type calcium channel blocker의 사용 양상 및 결과 비교

오미란¹ · 안혜림¹ · 최 선² · 나현오^{3*}

¹가톨릭대학교 서울성모병원 약제부, ²가톨릭중앙의료원 연구윤리사무국, ³가톨릭대학교 약학대학
(2020년 8월 10일 접수 · 2020년 12월 11일 수정 · 2020년 12월 12일 승인)

Comparison of Usage Patterns and Outcomes by Dual Type Calcium Channel Blockers in Patients with Chronic Kidney Disease

Mi Ran Oh¹, Hye Lim Ahn¹, Sun Choi², and Hyen Oh La^{3*}

¹Department of Pharmacy, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul 06591, Republic of Korea

²Catholic Medical Center Office of Human Research Protection, Seoul 06591, Republic of Korea

³College of Pharmacy, the Catholic University of Korea, Gyeonggi-do 14662, Republic of Korea

(Received August 10, 2020 · Revised December 11, 2020 · Accepted December 12, 2020)

ABSTRACT

Background: Dual-type calcium channel blockers (CCBs), such as efonidipine and cilnidipine, are renoprotective drugs that reportedly reduce proteinuria by dilating afferent and efferent arterioles of the glomerulus. However, studies comparing the effect of dual-type CCB on proteinuria have not been conducted. Therefore, we aimed to compare the effect of dual-type CCB (efonidipine and cilnidipine) usage patterns in hypertensive patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods:** This single-center, retrospective study included 53 patients with CKD who 1) initiated efonidipine or cilnidipine treatment while on a renin-angiotensin system inhibitor and 2) had received efonidipine or cilnidipine for at least one year. We compared usage patterns between the efonidipine and cilnidipine groups during the one-year period and analyzed the following outcomes: urinary protein-to-creatinine ratio, blood pressure, and serum creatinine. **Results:** The study included 25 patients in the efonidipine group and 28 patients in the cilnidipine group. In both groups, blood pressure and urinary protein-to-creatinine ratios tended to decrease; however, the change during each interval was not significant. **Conclusions:** In patients with CKD who were on renin-angiotensin system inhibitor therapy, the addition of a dual-type CCB (i.e., efonidipine or cilnidipine) tended to reduce proteinuria; however, the change during each interval was not significant.

KEYWORDS: Chronic kidney disease, proteinuria, efonidipine, cilnidipine, calcium channel blocker

단백뇨는 말기신장질환(end-stage renal disease, ESRD) 뿐 아니라 심혈관계 질환의 위험인자로 알려져 있으며,¹⁻³⁾ 고혈압도 신장 손상의 위험인자로 작용하여 ESRD를 초래하기도 한다. 따라서 만성신장질환(chronic kidney disease, CKD) 환자에서 단백뇨 개선과 혈압 조절은 중요한 치료 목표가 된다.⁴⁾ Renin-angiotensin system (RAS) 억제제인 angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-Is) 또는 angiotensin receptor blockers (ARBs)는 일차 항고혈압제로 사용되어 단백뇨 감소 및 심부전 악화 예방 등 장기 보호 효과를 나타내는

것으로 알려져 있다.⁵⁾ 그러나 이 약제만으로 혈압조절이 불충분한 경우에는 다른 약물을 대체 혹은 추가해야 하는데, 그 중에서 칼슘채널억제제 (calcium channel blockers, CCBs)는 고혈압으로 인한 신장 손상을 최소화할 수 있는 이차 약물로 사용되고 있다.^{4,6,7)}

인체의 칼슘 채널은 L형, N형, T형, P/Q형, R형 등 다양한 형태가 존재하며,⁸⁾ dihydropyridine 계열 CCBs는 칼슘 채널에 대한 선택적이어서 신장 보호 효과가 다르게 나타난다는 보고들이 있다. L형 칼슘 채널은 신장의 수입세동맥에 존재하고, N

*Correspondence to: Hyen Oh La, College of Pharmacy, the Catholic University of Korea, 43 Jibong-ro, Bucheon-si, Gyeonggi-do 14662, Republic of Korea

Tel: +82-2-2164-6598, Fax: +82-2-2164-4059

E-mail: hola@catholic.ac.kr

형과 T형 칼슘 채널은 신장의 수입 및 수출세동맥에 모두 존재한다. 그러므로 L형 CCBs는 신장의 수입 세동맥을 우세하게 이완시켜 사구체의 고혈압을 유발하면서 신장질환의 악화로 이어질 수 있는 반면⁹⁻¹³) L형뿐만 아니라 N형이나 T형을 함께 차단하는 dual type CCB는 수입세동맥 및 수출세동맥을 모두 이완시킴으로써 사구체 혈압상승을 억제하고, 보다 우수한 신장 보호 효과를 가지는 것으로 알려져 있다.^{5,9,14-15}) Dual type CCBs에 속하면서 L형 및 T형 칼슘 채널을 함께 억제하는 efonidipine과 L형 및 N형을 함께 억제하는 cilnidipine도 사구체의 수입세동맥 및 수출세동맥을 모두 이완시켜 단백뇨 감소 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.¹⁶⁾

국내에서는 L/N type CCB로 cilnidipine이 있으며, L/T type CCB로 manidipine과 이후에 발매된 efonidipine이 있고, L/T/N type CCB로 benidipine이 있다. 본 연구기관에서는 주로 cilnidipine과 efonidipine을 사용하고 있으며 점차 사용량이 증가하고 있으나 두 약물의 사용 양상이나 단백뇨 감소 효과에 대한 비교연구가 부족한 상황이므로 실제 약사의 처방 중재 활동에 있어 선택의 어려움이 있었다. 이에 CKD 환자에서 efonidipine과 cilnidipine의 사용 양상과 단백뇨 감소 효과를 살펴보고, 그 결과를 약사의 처방 중재 활동에 활용하고자 하였다.

방법

연구대상은 2005년 1월부터 2015년 9월까지 가톨릭대학교 서울성모병원의 만성신장질환 외래환자 중에서 한국표준질병사인 분류(Korean Standard Classification of Diseases, KCD)에 따라 상병명이 chronic kidney disease stage 2-5 (KCD ver. 6)인 환자를 일차로 선별하고, 일차 대상자 중에서 ACE-Is 또는 ARBs를 복용하다가 efonidipine 또는 cilnidipine 중 한 가지 약제를 추가하여 1년 이상 복용한 환자를 이차로 선별하였다. 연구 대상자 중에서 장기이식을 받은 환자와 초기 상태 및 3개월 후의 연구자료로 사용되는 임상검사 결과 기록이 미비한 경우는 제외하였다.

초기 상태의 연구자료는 efonidipine이나 cilnidipine을 복용하기 이전 약 1개월 이내에 정기적인 진료 과정을 통하여 수집된 연구자료로 정의하였으며, 지속적으로 1년 동안 복용한 환자의 기간을 4개의 구간(3개월 간격)으로 세분하여 연구자료들을 수집하였다. 각 구간 내에서 임상 검사를 2회 이상 시행한 경우에는 평균값을 사용하였고, 해당 구간 내 검사 결과가 없는 경우에는 결측치로 처리하였다.

연구자료는 전자자의무기록을 통하여 후향적으로 수집하였으며, 자료의 내용으로는 efonidipine 복용군과 cilnidipine 복용군의 기본정보와 약물 관련 정보들을 포함하여 연령, 성별, 체중, 혈청 크레아티닌(serum creatinine, SCr), 소변 단백질/크

레이티닌 비율(protein to creatinine ratio, P/C ratio), 혈압(수축기 혈압, 이완기 혈압), 기저질환, 투약력을 조사하였다.

단백뇨 중증도에 따른 약물의 효과를 비교하기 위해 초기 P/C ratio에 따라 하위 분석 그룹을 P1 (<1 mg/mg), P2 (1-3 mg/mg), P3 (>3 mg/mg)로 분류하여 P/C ratio의 변화를 비교하였고, 또한 초기 상태의 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)에 따라 G1 (30-59 mL/min/1.73 m², CKD 3 stage), G2 (15-29 mL/min/1.73 m², CKD 4 stage), G3 (<15 mL/min/1.73 m², CKD 5 stage)로 세분하여 P/C ratio의 변화 양상을 비교하였다. 이 때 비교 자료는 초기 상태와 복용 3개월까지 구간의 자료를 사용하였다. 그 밖에 나이, 성별, 당뇨병 유무를 기준으로 하위 분석을 하였다.

통계 분석으로 연구대상 기본정보 분석은 independent t-test 또는 Wilcoxon rank sum test (Scr, P/C ratio)를 이용하였고, 약물 복용 이전과 이후의 평가지표 변화 분석은 paired t-test를 사용하였다. p-value (non-parametric analysis)가 0.05 미만일 때 유의성이 있는 것으로 평가하였고, 모든 통계학적 처리는 SAS enterprise guide 4.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC)를 이용하였다.

본 연구는 단일기관 후향적 연구로서 연구기관의, institutional review board (IRB)의 승인을 받아 진행하였다(심의번호: KC15RISI0726).

결과

동일 기간 동안 efonidipine 복용군(E군)은 25명, cilnidipine 복용군(C군)은 28명이었다. 기저 질환은 당뇨병을 가진 환자 비율이 E군에서 더 높았고($p=0.017$), 기타 질환을 가지고 있는 환자는 C군에서 많았다($p=0.011$). 환자의 초기 수축기 혈압, 이완기 혈압, 혈청 크레아티닌은 두 군간 유의한 차이가 없었으나 평균 P/C ratio는 E군에서 4.9 mg/mg, C군에서 1.9 mg/mg으로써 E군에서 더 높았다($p<0.001$). 복용하고 있는 항고혈압 약물 중 β -blockers를 복용 환자는 C군에서 유의하게 많았다($p=0.033$) (Table 1).

혈압은 약물 사용 이전인 초기에 비해 약물사용 3, 6, 9, 12개월 후에 모두 감소하였다. 수축기혈압은 C군에서, 이완기혈압은 E군에서 유의한 감소를 보였다(Fig. 1). 혈청 크레아티닌은 모두 유의한 증가를 보였다(Fig. 2).

P/C ratio에 대한 효과는 약물사용 기간이 증가함에 따라 두 군에서 모두 감소하였으나 유의한 결과를 보이지는 않았다(Fig. 3).

초기 상태의 P/C ratio와 GFR 상태에 따라 약물 복용 이후 3개월에 P/C ratio 변화량을 하위 분석한 결과는 E군 중 P3 그룹과 G3 그룹에서 감소 경향이 가장 크게 나타났고, C군 중에 P3 그룹과 G2 그룹에서 크게 감소하였다(Fig. 4-5).

Table 1. Characteristics of patients using drugs

Items	efonidipine (n=25)	cilnidipine (n=28)	P value
Age (years)	59.4 ± 13.2	59.5 ± 12.7	0.969
Sex (male) (n, (%))	18 (72.0)	20 (71.4)	0.963
Diabetes mellitus (n, (%))	18 (72.0)	11 (39.3)	0.017
Hypertension (n, (%))	5 (20.0)	11 (39.3)	0.127
IgA nephropathy (n, (%))	3 (12.0)	1 (3.6)	0.333
Others* (n, (%))	0 (0.0)	7 (25.0)	0.011
Height (cm)	165.8 ± 10.1	164.7 ± 8.7	0.672
Weight (kg)	66.6 ± 13.1	68.6 ± 16.8	0.624
Systolic blood pressure (SBP) (mmHg)	143.4 ± 16.9	146.9 ± 22.5	0.530
Diastolic blood pressure (DBP) (mmHg)	82.2 ± 13.8	83.3 ± 14.4	0.774
Serum creatinine (SCr) (mg/dl)	2.7 ± 1.0	3.0 ± 1.6	0.929
Blood urea nitrogen (BUN) (mg/dl)	42.6 ± 12.7	49.7 ± 27.2	0.247
Urine protein/creatinine (P/C) ratio (mg/mg)	4.9 ± 3.7	1.9 ± 2.9	0.003
GFR (mL/min/1.73 m ²)	26.7 ± 10.2	26.9 ± 12.9	0.962
Combined antihypertensive medication			
ARB or ACE inhibitors (n, (%))	25 (100.0)	28 (100)	0.613
Other CCB (n, (%))	8 (32.0)	5 (17.9)	0.232
Beta-blockers (n, (%))	7 (28.0)	16 (57.1)	0.033
Diuretics (n, (%))	16 (64.0)	16 (57.1)	0.610

*others: lupus nephritis, nephrotic syndrome, unspecified chronic kidney disease

ARB, angiotensin receptor antagonist; ACE, angiotensin converting enzyme; CCB, calcium channel blocker; GFR, glomerular filtration rate

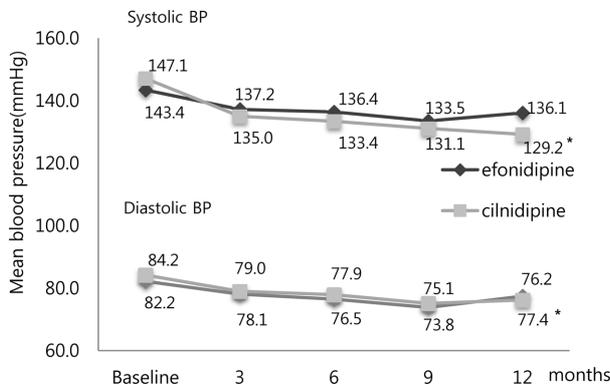


Fig. 1. Changes of blood pressure in the cilnidipine group and the efonidipine group during the study period. *p<0.05

고찰 및 결론

본 연구에서 두 군은 모두 만성 신장질환뿐만 아니라 당뇨병과 고혈압 등 복합 만성질환을 가지고 있었다. E군은 기저질환으로 당뇨병을 가진 환자와 P/C ratio가 높은 환자가 더 많았고, C군은 lupus nephritis, nephrotic syndrome 등 기타 질환을 가진 환자와 병용 약물로 beta-blockers를 복용하는 환자가 더 많았다.

수축기 및 이완기 혈압의 강하 효과는 1차 약물인 RAS 저해

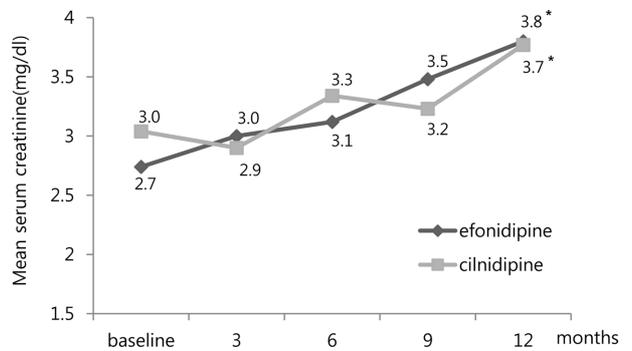


Fig. 2. Changes of serum creatinine in the cilnidipine group and the efonidipine group during the study period. *p<0.05

제로 혈압을 조절할 때 보다 efonidipine이나 cilnidipine을 추가하였을 때에 더 큰 혈압강하 효과를 보였다.

혈청 크레아티닌은 두 군에서 모두 지속적인 증가를 보임으로써 두 약물 모두 만성 신장질환 환자에서 신장기능을 회복시킬 정도의 효과를 나타내지 못하는 결과를 보였다.

단백뇨를 P/C ratio 변화를 1년 동안 살펴본 결과는 모두 통계학적으로 유의한 변화를 보이지 않았지만 E군에서 감소하는 경향을 보였으며, C군에서 증가하였다가 감소하는 경향을 보였다.

초기 상태의 P/C ratio에 따라 약물 복용 이후 3개월에 P/C

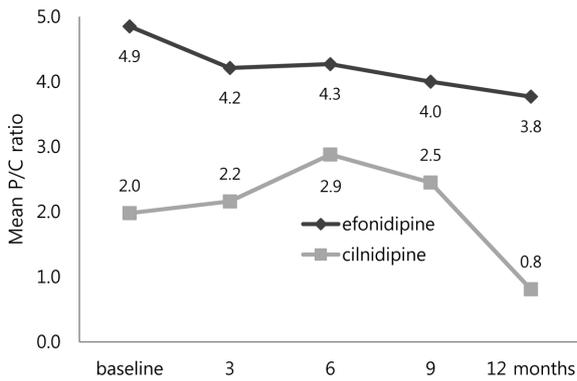


Fig. 3. Changes in the urine spot protein/creatinine ratio during the study period and corresponding percent changes from baseline in each study group.

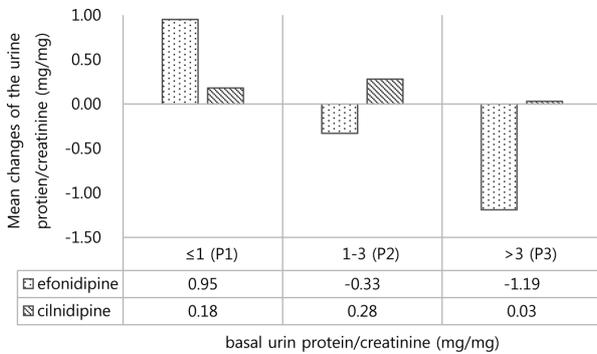


Fig. 4. Changes of the urine spot protein/creatinine ratio according to the basal urine protein/creatinine ratio for 3 months.

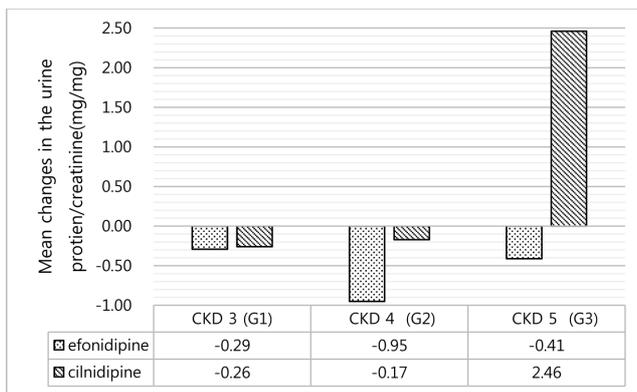


Fig. 5. Changes of the urine spot protein/creatinine ratio according to the basal GFR for 3 months.

ratio 변화를 하위 분석한 결과에서도 통계학적으로 유의한 변화를 보이지 않았지만 E군과 C군에서 모두 초기 P/C ratio가 높았던 P3 그룹(P/C ratio>3 mg/mg)에서 단백뇨가 더 감소되는 경향을 보였고, 이는 위정국 등의 연구¹⁷⁾에서 P/C ratio 3.0 이상으로 단백뇨 중증도가 높은 환자에서 단백뇨 감소 효과가

우수하게 나타난 결과와 일치하였다. GFR 상태에 따른 분류에서도 유의한 변화를 보이지 않았지만 G3 그룹(CKD 5 stage)보다 E군에서는 G2 그룹(CKD 4 stage)에서, C군에서는 G1 그룹(CKD 3 stag)에서 단백뇨가 더 감소하는 경향을 보였다. 이러한 결과도 CKD 4기 환자보다 2-3기 환자에서 단백뇨가 더 감소한 위정국 등의 efonidipine에 대한 연구¹⁷⁾ 결과와 유사하였다.

본 연구는 후향적 연구로서 복용 약제 이외의 요인들을 완전히 통제하는데 어려움이 있었고, 또한 전자의무기록을 토대로 충분한 정보를 얻기 어려워서 유의한 결과를 확인할 만한 대상자 수를 확보할 수 없었던 제한점이 있다. 또한 대상환자의 기저 질환 및 단백뇨의 차이가 있어서 직접적인 비교보다는 각 약물의 사용 양상과 결과만을 비교하는 한계가 있었다.

결론적으로 ACE-Is 또는 ARBs 를 복용중인 만성 신장질환 환자에서 dual type CCBs인 efonidipine 또는 cilnidipine의 사용 양상과 결과를 관찰한 결과, 두 그룹에서 모두 단백뇨 감소 효과는 유의한 차이를 확인하지 못하였다. 다만 efonidipine은 CKD 3-5기 및 단백뇨 중증도가 높은 환자에서 혈압강하 효과뿐만 아니라 단백뇨 개선 효과에 도움이 되는 약물로 추천될 수 있을 것으로 사료되며, cilnidipine은 혈압강하 효과는 있었으나 CKD 3-5기 및 단백뇨 중증도에 따른 단백뇨 개선 효과에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해 상충도 없다.

참고문헌

1. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, *et al.* Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;80(1):93-104.
2. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, *et al.* Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79(12):1341-52.
3. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, *et al.* Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303(5):423-9.
4. Abe M, Maruyama N, Suzuki H, *et al.* L/N-type calcium channel blocker cilnidipine reduces plasma aldosterone, albuminuria, and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with chronic kidney disease. *Heart Vessels* 2013;28(4):480-9.
5. Uchida S, Takahashi M, Sugawara M, *et al.* Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidipine on nephropathy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease (J-CIRCLE study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16(10):746-53.

6. Koshy S, Bakris GL. Therapeutic approaches to achieve desired blood pressure goals: focus on calcium channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14(3):295-301.
7. 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* 2003;23(4):229-44.
8. Ertel EA, Campbell KP, Harpold MM, *et al.* Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron* 2000;25(3):533-5.
9. Hayashi K, Wakino S, Sugano N, Ozawa Y, Homma K, Saruta T. Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ Res* 2007;100(3):342-53.
10. Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, Bidani AK. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1999;55(5):1849-60.
11. Griffin KA, Picken M, Bidani AK. Method of renal mass reduction is a critical modulator of subsequent hypertension and glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1994;4(12):2023-31.
12. Griffin KA, Picken MM, Bidani AK. Deleterious effects of calcium channel blockade on pressure transmission and glomerular injury in rat remnant kidneys. *J Clin Invest* 1995;96(2):793-800.
13. Bidani AK, Schwartz MM, Lewis EJ. Renal autoregulation and vulnerability to hypertensive injury in remnant kidney. *Am J Physiol* 1987;252(6 Pt 2):F1003-10.
14. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:521-55.
15. Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, *et al.* Efonidipine reduces proteinuria and plasma aldosterone in patients with chronic glomerulonephritis. *Hypertens Res* 2007;30(7):621-6.
16. Kanaoka T, Tamura K, Wakui H, *et al.* L/N-type calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition improves ambulatory blood pressure profile and suppresses cardiac hypertrophy in hypertension with chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2013;14(8):16866-81.
17. Wi JK, Jeong KW, Lee TW *et al.* Effect of efonidipine on proteinuria in patients with chronic kidney disease receiving RAS blockade. *Kidney Res Clin Pract* 2010;29(3):322-8.