고혈압 환자에서 칼슘차단제의 부작용에 관한 시판후 조사

김영식 · 조홍준¹ · 최현림² · 서홍관 · 양윤준³ · 신호철³ · 김경수⁴
김영주⁵ · 조경환⁶ · 이신휘⁷ · 정승필⁸ · 이정권⁹ · 안윤옥¹⁰

= Abstract =

Postmarketing Surveillance of Calcium Channel Blockers in Hypertensive Patients

Young Sik Kim, Hong Jun Cho¹, Hyun Rim Choi², Hong Gwan Seo, Yoon Joon Yang³
Ho Cheol Shin³, Kyung Soo Kim⁴, Young Joo Kim⁵, Kyung Hwan Cho⁶, Shin Whee Lee⁷,
Seung Phil Jung⁸, Jung Kwon Lee⁹, Yoon Ok Ahn¹⁰

Korean Postmarketing Surveillance Research Group

Purpose : To estimate the incidence and features of adverse events resulting from the use of calcium channel blockers a multicenter postmarketing surveillance study was carried out.

Method : To ascertain adverse events associated with calcium channel blockers usage, we followed regularly the hypertensive patients with the use of calcium channel blockers at the interval of 2, 4, 6, 8 weeks. A total of 360 patients, 17,825 person-days, at 11 clinics were observed from February 1993 to September 1993. The incidence patterns of adverse events were analysed using Kaplan-Meier method.

Results : Median follow-up days per person were 54 and the proportion of uncensored cases was 56.7%. Vasodilatory adverse events were observed in 38.9% of the patients during 8 weeks, where flushing, headache, palpitation, dizziness and peripheral edema occurred in 23.3%, 13.5%, 13.3%, 7.6% and 6.6% of the patients, respectively. These declined with time during continued therapy. The incidence of flushing and headache in younger patients(<50 years) were higher than those in older patients(>50 years). The incidence of flushing and peripheral edema associated with the use of Nitrendipine were higher than those associated with the use of Nicardipine and Amlodipine. The incidence of withdrawal due to adverse events was 10%. Apart from flushing, headache, palpitation, dizziness and peripheral edema, all other adverse events were constipation, indigestion, nausea, gingival hyperplasia, facial edema and fatigue.

Conclusion : Vasodilatory adverse events were observed in 38.9% of the patients with the

이 연구는 보건사회부 1993년도 신약개발연구지원사업의 연구비로 이루어졌음.

제 4 상 임상시험 연구회

울산의과대학 가정의학교실¹, 경희의과대학 가정의학과², 인제의과대학 가정의학과³, 가톨릭의과대학 가정의학과⁴, 지방공사 인천병원 가정의학과⁵, 고려의과대학 가정의학교실⁶, 중앙의과대학 가정의학과⁷, 영남의과대학 가정의학과⁸, 한양의과대학 가정의학과⁹, 서울의과대학 예방의학교실¹⁰
교신저자 : 김영식, 서울특별시 송파구 풍납동 388-1, 138-040

use of calcium channel blockers, which declined with time during continued therapy. Incidences of flushing, headache and peripheral edema were associated with sex, age and the type of calcium channel blocker.

KEY WORDS : Postmarketing surveillance · Calcium channel blockers · Adverse events.

서 론

1960년대에 칼슘차단제가 개발되어 주로 관상동맥질환 치료제로 사용되어 오다가¹⁾, 1970년대에 비로소 항고혈압제로서 새로운 주목을 끌게 되었으며²⁾, 근래에 이르러 고혈압의 일차 선택약물로 추천된³⁾ 이후 가장 널리 사용되는 항고혈압제의 하나로 자리 잡게 되었다. 전해질, 요산, 당, 지질 등의 대사에 장애를 일으키지 않으며⁴⁾, 관상동맥질환, 만성폐쇄성 폐질환, 말초혈관질환 등이 합병되어 있는 경우에도 사용이 용이한 것으로 알려져 있다⁵⁾. 특히 고혈압 환자의 응급치료로서 칼슘차단제의 단독요법이 강압효과가 좋을 뿐 아니라^{6,7)} 노인에서 부작용도 많지 않고 효과도 좋은 것으로 보고되어⁸⁾ 칼슘차단제에 대한 관심이 더욱 증가하게 되었다. 그러나 실제 많은 환자에게 칼슘차단제를 투여해본 결과 치료초기에 두통, 안면홍조, 심계항진 등을 유발하는 사례가 자주 보고되었으며 이와같은 부작용으로 약물투여를 중지해야 하는 경우가 흔히 나타나게 되었다. Bremner등⁹⁾에 의하면 칼슘차단제 투여 후 부작용 발생율이 27~41%에 달하고, 잇몸비후등으로 약물투여를 중지하는 사례도 자주 보고되어 왔다¹⁰⁾. 최근들어 국내에서도 고혈압 환자에게 칼슘차단제의 단독 요법이 널리 사용하게 되었는데, 아직까지 이와같은 부작용에 관하여 조사된 바가 없는 실정이다. 이에 본 연구진은 칼슘차단제 투여시 나타나는 각종 부작용의 발생율을 조사하고, 아울러 이와 관련된 각종 요인을 밝히고자 시판후 조사를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구기관 및 연구대상

1993년 2월부터 1993년 9월까지 11개 종합병원 가정의학과에 내원하여 최초로 칼슘차단제를 투여받

은 고혈압 환자 360명을 연구대상으로 하였다. 이 중 남자는 142명, 여자는 218명 이었으며, 연령별로는 50세 미만 103명, 50~59세는 155명, 60세 이상이 102명 이었다. 이들 연구대상자의 특성은 Table 1과 같다.

2. 연구대상자 선정

대상자 선정기준은 약물치료가 필요하다고 판단되는 본태성 고혈압환자중에서 Nifedipine, Nicardipine, Nitrendipine, Amlodipine, Diltiazem, Felodipine 등의 칼슘차단제를 투여한 환자로 하였으며 (Table 1), 본 연구 시작 이전에 이미 칼슘차단제를 투여했던 환자, 임신부, 중증의 질환이 동반된 환자와 신장이나 심장질환에 의한 이차성 고혈압 환자는 연구대상에서

Table 1. Characteristics of 360 Hypertensive patients

	No. of patients(%)
Sex	
Male	142(39.4)
Female	218(60.6)
Age	
<50	103(28.6)
50-59	155(43.1)
60≤	102(28.3)
Smoking	
Smoker	82(24.6)
Non-smoker	251(75.4)
Alcohol	
Drinker	92(27.6)
Non-drinker	241(72.4)
Calcium channel blockers	
Nitrendipine	97(26.9)
Nicardipine	91(25.3)
Nifedipine	84(23.3)
Amlodipine	52(14.4)
Diltiazem	22(6.1)
Felodipine	14(3.9)

제외하였다.

3. 치료전 검사

대상자 모두에게 고혈압의 유병기간 및 항고혈압제 복용상태, 기타 약물 복용상태, 음주, 흡연 등을 조사하였다. 이학적검사로 체중, 신장, 맥박수를 측정하였으며, 신장이나 심장질환에 의한 이차성 고혈압을 제외하고자 심전도와 흉부 X-ray, 혈중 Creatinine을 측정하였다. 혈압은 충분히 안정을 취한 후 앉은 자세에서 수은혈압계로 측정하였다.

4. 추적조사

환자에서 혈압 측정은 최초 측정하였던 연구자가 일관되게 측정하였다. 추적조사기간은 8주간으로 약물투여 후 2주, 4주, 6주, 8주에 환자를 추적조사하였고, 추적조사이 심계항진, 두통, 안면홍조, 현기증, 하지부종, 변비, 소화장애, 오심, 피부발진, 잇몸비후 등의 부작용을 문진과 이학적검사로 확인하였으며, 약물투여를 중단하게 된 경우에는 그 사유를 기록하였다. 부작용으로 투여를 중단 또는 약물을 교체한 경우에는 투여중단 후 2주, 4주, 6주 간격으로 부작용의 소실 유무를 추적관찰하였다.

5. 부작용에 대한 정의

약물 투여에 따른 부작용의 정의는 1) 약물투여 이전에는 없던 증상이 약물 투여 후 발생한 것, 2) 기존에 있던 증상이 약물투여 후 악화된 경우, 3) 이와같은 증상이 약물투여 중단 후 없어지는 것 등으로 하였다.

6. 자료분석

부작용 발생률은 PC-SAS 6.04를 이용하여 Kaplan-Meier 방법으로 산출하였으며, 대상환자들의 특성에 따른 부작용 발생률의 차이는 Log-rank법으로 검정하였다. 약제간 부작용 발생률 분석시 대상수가 적은 Diltiazem과 Felodipine은 제외하였으며, 기타 부작용에 관한 내용에서도 Felodipine의 경우 대상수가 적고 부작용 발생도 없어서 제외하였다.

결 과

1. 추적기간 및 추적 완료율

연구대상자 전체의 총 추적기간은 17,825 인일이

었고, 대상자 1인당 추적일수의 중앙값은 54(34.5~61)일 이었다. 연구대상자 모두 최소한 2주이상의 추적조사가 이루어졌으며, 8주간의 추적조사가 모두 완료된 환자는 56.7%였다.

2. 칼슘차단제의 혈관확장과 관련된 부작용의 발생률 및 지속상태

칼슘차단제 투여후 혈관확장과 관련된 부작용의 누적 발생률은 0~2주, 2~4주, 4~6주, 6~8주에 각각 23.6%, 31.9%, 36.6%, 38.9%였다(Fig. 1).

안면홍조의 누적발생률은 0~2주, 2~4주, 4~6주, 6~8주에 각각 16.5%, 20.4%, 22.4%, 23.3%였으며, 두통의 누적발생률은 같은 기간동안 6.5%, 11.5%, 13.5%, 13.5%이었고, 심계항진의 누적발생률은 7.5%, 11.1%, 12.3%, 13.3%이었고, 현기증의 누적발생률은 3.0%, 6.3%, 7.1%, 7.6%이었고, 하지부종의 누적발생률은 2.7%, 3.8%, 5.0%, 6.6%이었다(Fig. 1).

부작용이 발생한 환자들을 대상으로 계속해서 약물을 투여하며 관찰한 결과 0~2주, 2~4주, 4~6주에 안면홍조는 각각 36.5%, 23.0%, 11.5%에서 그대로 지속하였으며, 두통은 각각 20.9%, 7.0%, 7.0%에서, 심계항진은 각각 32.5%, 20.0%, 11.5%에서, 현기증은 각각 22.7%, 11.4%, 5.7%에서 하지부종은 33.3%, 16.7%, 5.6%에서만 그대로 지속되었다(Fig. 2).

즉 혈관확장 효과에 따른 부작용들은 발생 후 시간경과에 따라 감소하는 경향이었으며, 최초 발생자 중 6~12%에서만 증상이 지속되었다.

Fig. 1. Cumulative incidence of vasodilatory adverse events in 360 hypertensive patients receiving calcium channel blockers.

Fig. 2. Persistence of vasodilatory adverse events in hypertensive patients who had vasodilatory events after receiving calcium channel blockers.

Fig. 3. Kaplan-Meier analysis of cumulative incidence of vasodilatory adverse events in 360 hypertensive patients receiving calcium channel blockers by sex.

3. 혈관확장 효과에 따른 부작용과 관련된 요인

1) 성에 따른 부작용 발생률

칼슘차단제 투여 8주 후 혈관확장과 관련된 부작용의 누적발생률이 0~2주, 2~4주, 4~6주, 6~8주에 여자에서 각각 28.3%, 37.2%, 43.2%, 43.9%로 남자의 15.7%, 22.8%, 25.9%, 30.8%보다 높았다(Fig. 3) ($P < 0.05$). 안면홍조의 누적발생률은 여자가 29.9%로서 남자의 12.9%보다 유의하게 높았으며 ($P < 0.01$), 하지부종의 경우도 여자가 8.6%로 남자의 3.4%보다 유의하게 높았다 ($P < 0.05$). 심계항진, 현기증, 두통의 발생률도 여자에서 다소 높았으나 유의한 차이는 없었다(Table 2).

2) 연령에 따른 부작용 발생률

칼슘차단제 투여후 안면홍조의 발생률이 50세 미만에서 34.2%로서, 50~59세의 16.9%, 60세 이상에서의 22.6%보다 유의하게 높았다 ($P < 0.05$). 이를 다시 성별로 분석한 결과 남자는 연령별 차이가 없었으나 여자는 50세 미만에서 46.4%로서 50~59세의 21.9%, 60세 이상의 25.9%보다 높았다 ($P < 0.05$). 두통의 발생률은 50세 미만에서 24.8%로서, 50~59세의 10.6%, 60세 이상에서의 9.4%보다 유의하게 높았으며 ($P < 0.01$), 남자에서는 연령별 차이가 없었으나 여자에서는 50세 미만에서 29.9%로서 50~59세의 12.4%, 60세 이상의 9.3%보다 높았다 ($P < 0.01$). 심

Table 2. Cumulative incidence of vasodilatory adverse events in 360 hypertensive patients receiving calcium channel blockers by several variables

Variables	Flushing (%)	Headache (%)	Palpitation (%)	Dizziness (%)	Edema (%)
Sex					
Male	12.9**	11.2	9.4	6.3	3.4
Female	29.9	16.5	15.8	8.5	8.6
Age(yr)					
<50	34.2*	24.8**	16.5	12.0	6.7
50-59	16.9	10.6	11.9	4.2	6.6
60≤	22.6	9.4	12.1	8.3	6.4
Tx					
Nifedipine	26.2*	20.9	15.2	8.7	10.0**
Nicardipine	17.8	12.8	7.5	6.7	0.0
Nitrendipine	34.0	19.3	16.3	9.2	15.2
Amlodipine	12.2	6.4	17.8	2.5	2.1

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

계항진, 현기증, 하지부종의 발생률은 연령별로 차이가 없었다(Table 2).

3) 약제에 따른 부작용 발생률

칼슘차단제 투여 후 안면홍조의 발생률은 Nitrendipine 34.0%, Nifedipine 26.6%, Nicardipine 17.8%, Amlodipine 12.2% 로서 약제별로 차이가 있었다($P < 0.05$). 따라서 다시 성별, 약제별로 세분하여 분석한 결과 여자에서 Nitrendipine 투여 후 안면홍조의 발생률이 46.1%로 Nicardipine 투여 후 25.8% ($P < 0.05$), Amlodipine 투여 후 14.3% ($P < 0.01$) 보다 유의하게 높았다.

하지부종의 발생률은 Nitrendipine 15.2%, Nifedipine 10.0%, Amlodipine 2.1%, Nicardipine 0.0% 로서 약제별로 차이가 있었다($P < 0.01$). 따라서 다시 성별, 약제별로 세분하여 분석한 결과 여자에서 Nitrendipine 투여 후 하지부종 발생률이 18.1%로, Nicardipine의 0.0%보다 유의하게 높았다($P < 0.05$). 두통, 심계항진, 현기증의 발생률은 약제에 따라 유의한 차이가 없었다(Table 2). 또한 약제별로 용량에 따른 부작용 발생률을 비교해 본 결과 유의한 차이가 없었다.

4) 흡연과 음주에 따른 부작용 발생률

약물 투여 당시 흡연 및 음주 유무에 따른 안면홍조, 두통, 심계항진, 현기증, 하지부종의 발생률은 유의한 차이가 없었다.

4. 기타 부작용의 내용 및 빈도

칼슘차단제 투여 후 혈관확장효과 이외의 부작용으로는 변비 13예, 소화장애 7예, 오심 6예, 피로 2예, 안면부종 2예, 잇몸비후 2예와 구강 건조증, 손발저림, 피부질환, 호흡곤란, 허약감, 발한, 불면증 등이 각각 1예씩 있었다. 이노제와 amlodipine을 병용 투여한 사례중 탈모증이 1예 있었다. 약제별 부작용은 Table 3에서 보는 바와 같으며, Felodipine의 경우는 부작용의 발생은 없었으나 대상수가 적어서 Table에 제시하지 않았다.

5. 약물투여 중단을 및 중단사유

칼슘차단제 투여 후 부작용으로 인한 투약 중단율은 0~2주, 2~4주, 4~6주, 6~8주에 각각 5.7%, 7.1%, 9.5%, 10.0% 였으며, 여자에서 남자보다 다소 높았으나 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$).

투약을 중단하게 된 사유로는 안면홍조와 두통이 각각 11예, 심계항진 4예, 현기증 2예, 변비 및 안면부종이 각각 1예씩 있었다. 안면홍조 발생으로 투약 중단한 11예중 남자가 1예, 여자가 10예 였으며, Nifedipine 투여 환자가 6예, Nitrendipine과 Nicardipine 투여 환자가 각각 2예, Amlodipine 투여 환자가 1예 였다. 두통 발생으로 투약 중단한 11예중 남자가 4예, 여자가 7예 이었으며, Nitrendipine이 6예, Nicardipine이 2예, Amlodipine, Nifedipine, Felodipine이 각각 1예씩 이었다.

Table 3. Adverse events except vasodilatory effect in hypertensive patients receiving calcium channel blockers

	Nifedipine (84)	Diltiazem (22)	Nicardipine (91)	Nitrendipine (97)	Amlodipine (52)	Total
Constipation	6	1	3	3	—	13
Indigestion	2	2	2	—	1	7
Nausea	2	—	1	1	2	6
Fatigue	1	—	—	1	—	2
Facial edema	1	—	—	1	—	2
Ging. hyperplasia	—	—	1	1	—	2
Dry mouth		Numbness	Skin lesion	Sweating		
			Dyspnea	Insomnia		
			Weakness	Alopecia [#]		

Note : Parenthesis indicate numbers of patients

[#] Combined with diuretics

고 찰

칼슘차단제의 주된 부작용에 대해서는 혈관확장과 관련한 약리학적 특성으로부터 이미 예견할 수 있는 것이다. 본 연구에서 칼슘차단제 투여 후 혈관확장과 관련된 부작용의 발생률이 39%로서 Russel등¹¹⁾, Conti등¹²⁾, 김 등¹³⁾의 15~17% 보다는 높게 나타났다. 이는 인종적 차이일 수도 있으며¹⁾, 조사방법의 차이일 수도 있다. 인종적 차이라면 이는 향후 연구로 밝혀져야 하겠고, 조사방법의 차이라면 본 연구는 부작용을 증점적으로 조사했기 때문에 다른 연구들에 비해서 부작용 발생시 누락되는 사례가 거의 없었기 때문이라고 판단된다.

일단 발생한 부작용들은 시간이 경과함에 따라 점차 감소하는 추세로서 발생한 환자의 10%에서만 증상이 지속되었는데, 이는 Ansquer등¹⁴⁾, Braun등¹⁵⁾의 보고와도 일치하는 것이다. 따라서 칼슘차단제 투여 후 안면홍조, 두통, 심계항진 등의 부작용이 발생한 경우 증상이 심하지 않아서 환자가 견딜만 하다면 투약을 곧바로 중단하기 보다는 계속해서 4~6주 투여하면서 증상의 지속상태에 따라 투약중단 여부를 결정하는 것이 좋겠다.

혈관확장과 관련된 부작용들이 남자(30.8%)보다 여자(43.9%)에서 높았으며, 특히 안면홍조, 하지부종 등의 발생률이 여자에서 유의하게 높았는데, 이는 여자에서 하지 부종의 발생률이 남자(7%)의 두배였다는 Ansquer등의 보고와 일치하는 것이다.

칼슘차단제 투여시 50세 미만의 여성에서 안면홍조, 두통의 발생률이 50대, 60대의 여성보다 높았는데, 이는 갱년기 이전의 여자에서 이와같은 부작용에 대한 감수성이 예민해서 그럴 수도 있으나, Kuramoto등¹⁶⁾은 연령과 관련이 없다고 하였으므로 이에 대해서는 향후 지속적인 연구를 통해서 밝혀질 수 있겠다.

Nitrendipine 투여시 안면홍조와 하지부종의 발생률이 Nicardipine이나 Amlodipine 투여시 보다 높게 나타났는데, 이는 Nifedipine 투여시 Amlodipine⁹⁾이나 Nicardipine¹⁷⁾ 투여시 보다 부작용 발생률이 높다고 하는 연구결과와 일치하는 것이며, 그 이유로는 부작용의 발생이 혈중농도의 증가속도와 관련이

있는 것으로 추정되고 있다¹⁸⁾.

칼슘차단제의 용량에 따른 부작용의 발생률을 비교해 보았으나 유의한 차이가 없었기 때문에 부작용 발생시 약물의 용량을 감소시키는 것은 별 의미가 없을 것 같다.

칼슘차단제 투여 후 부작용 발생이 음주와 흡연 상태와는 관련성이 없는 것으로 나타났는데, Ansquer등¹⁴⁾은 여성 흡연자에서 비흡연자 보다 부작용이 적었다고 하였다.

그외 부작용으로는 변비, 소화장애, 오심 등의 소화기 증상이 흔히 나타났는데, 이는 Russe¹¹⁾ 등의 보고와 유사하였다¹¹⁾. 그러나 외국에서 보고된 바 있는 우울증⁹⁾, 파킨슨증후군²⁰⁾, 피부부작용²¹⁾ 등의 사례는 거의 없었다.

본 연구에서는 부작용의 정도를 정량적으로 조사하지는 않았으나, 부작용으로 인하여 투약을 중단하는 경우를 임상적으로 심한 정도의 부작용으로 판단하여 투약중단율과 투약중단 사유를 제시하였다. 부작용으로 인한 약물투여 중단율이 10%였는데, 이는 Braun¹⁵⁾등, Ausquer¹⁴⁾등의 9~12%와 유사하였다. 이는 부작용의 발생률은 높지만 부작용의 정도는 별로 심하지 않고, 부작용 발생 후 시간경과에 따라 점차 부작용이 소멸되기 때문이라고 판단된다. 투약중단 사유로는 안면홍조와 두통이 각각 11예로 가장 흔한 원인이었다.

부작용으로 투약을 중단한 환자중에는 혈압감하 효과가 없는 경우도 있었으나, 부작용도 없는데 강압효과가 없어서 투약을 중단한 경우는 없었다. 또한 칼슘차단제 단독요법만으로는 효과가 없어서 다른 약물과 병용투여한 경우는 추적조사가 완료된 환자의 10%에 해당하여, 칼슘차단제의 단독요법으로 충분한 강압효과가 있음을 알 수 있었다.

다기관 협동에 의한 시판후 조사의 제한점으로 고려해야 할 사항은 1) 기관에 따른 차이점 2) 추적조사 탈락에 따른 문제점 3) 실제 발생한 증상과 약물과의 관련성을 밝힐 수 있는가 하는 것 등이다. 기관에 따른 차이점과 추적조사 탈락에 따른 문제점을 극복하기 위하여 본 연구진의 Angiotensin 전환효소억제제의 시판후 조사²²⁾에서와 같이 연구시작전에 일정한 기준을 정하고, 통일된 조사표 등으로 자료를 수집하고, 생

존자료 분석기법으로 분석하였다. 부작용 발생시 약물과의 관련성을 입증하기 위해서 가능하면 칼슘차단제 단독요법을 원칙으로 하였으며(조사완료 환자의 90%에서 단독요법), 연구시작전에 부작용에 대한 정의를 분명히 하여 논란의 여지를 없애고자 하였다.

본 시판후 조사를 토대로 고혈압환자에서 칼슘차단제에 대한 투약 지침을 제시한다면, 약물투여 초기에 안면홍조, 두통, 심계항진, 현기증, 하지부종 등의 부작용이 발생한 경우, 증상이 심하지 않다면 일단 환자에게 점차 증상이 없어진다는 것을 알려주고, 2~6주간 계속 투여하면서 부작용 지속상태를 관찰한 후 투약지속 여부를 결정하는 것이 좋겠다. 이와같은 관찰후에도 부작용이 지속된다면 약물의 용량을 감소시키기 보다는 작용시간이 느린 칼슘차단제 또는 다른 종류의 항고혈압제로 교체하는 것이 권장된다.

요 약

연구배경 :

칼슘차단제 투여시 나타나는 각종 부작용의 발생률과 이와 관련된 요인을 밝히고자 칼슘차단제를 투여받은 고혈압 환자를 대상으로 시판후 조사를 하였다.

방 법 :

1993년 2월부터 1993년 10월까지 칼슘차단제를 투여받은 고혈압 환자 360명을 연구대상으로 하였다. 연구대상자중 남자가 142명, 여자가 218명 이었으며, 연령별로는 50세 미만 103명, 50~59세 155명, 60세 이상이 102명 이었다. 약물투여 후 2, 4, 6, 8주에 추적 관찰하였으며, 부작용의 발생률은 Kaplan-Meier 방법과 Log-Rank 방법으로 분석하였다.

결 과 :

대상자중 혈관확장과 관련된 부작용의 8주간 누적 발생률이 전체적으로 38.9%였으며, 안면홍조 23.3%, 두통 13.5%, 심계항진 13.3%, 현기증 7.6%, 하지부종 6.6% 였다. 이와같은 부작용들은 발생 후 시간경과에 따라 없어지는 경향이였으며, 최초 발생자중 6~12%에서만 증상이 지속되었다. 안면홍조의 누적발생

률은 여자가 29.9%로서 남자의 12.9%보다 높았으며, 하지부종의 경우도 여자가 8.6%로 남자의 3.4%보다 높았다($P<0.05$). 안면홍조의 발생률이 여자는 50세 미만에서 46.4%로서 50~59세의 21.9%, 60세 이상의 25.9%보다 높았으며, 두통의 발생률도 여자는 50세 미만에서 29.9%로서 50~59세의 12.4%, 60세 이상의 9.3%보다 높았다($P<0.01$). 여자에서 Nitrendipine 투여 후 안면홍조의 발생률이 46.1%로 Nicardipine 투여 후 25.8%($P<0.05$), Amlodipine 투여 후 14.3%($P<0.01$) 보다 높았으며, 여자에서 Nitrendipine 투여 후 하지부종의 발생률이 18.1%로, Nicardipine의 0.0%보다 높았다($P<0.05$). 그의 부작용으로는 변비 13예, 소화장애 8예, 오심 6예, 잇몸비후, 안면부종, 피로감이 각각 2예, 탈모증, 불면증, 허약감, 피부질환, 호흡곤란, 손발저림, 발한, 구강건조 등이 각각 1예 있었다. 칼슘차단제 투여 후 부작용으로 인한 투약 중단율은 10.0% 였다.

결 론 :

칼슘차단제 투여시 혈관확장과 관련된 부작용의 발생률은 39%로 높았으나 시간경과에 따라 점차 없어져서 발생자중 10%정도에서만 증상이 지속되었으며, 안면홍조, 두통, 하지부종의 부작용은 성별, 연령 및 약제에 따라 발생률에 차이가 있었다.

References

- 1) Kaplan NM : *Calcium Entry Blockers in the Treatment of Hypertension-Current Status and Future Prospects.* JAMA 1989 ; 262(6) : 817-823
- 2) Murakami M, Murakami E, Takekoshi N, et al : *Antihypertensive effect of 4(-2'-nitrophen-yl)-2, 6-dimethyl-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid dimethylester (nifedipine, baya1040), a new coronary dilator.* Jpn Heart J 1972 ; 13 : 128-133
- 3) Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1988 ; 148 : 1023-1038
- 4) Trost BN, Weidmann P : *Metabolic Effects of Calcium Antagonists in Humans, with Emphasis on Carbohydrate, Lipid, Potassium, and Uric Acid Homeostases.* J

- Cardiovasc Pharmacol 1988 ; 12(Suppl 6) : S86-S92
- 5) Ambrosioni E, Borghi C : Calcium channel antagonists in hypertension. *Am J Hypertension* 1989 ; 2 : 905-935
- 6) Bertel O, Conen D, Radn EW, Maller J, Lang C, Dubach UC : Nifedipine in hypertensive emergencies. *Br Med J* 1983 ; 286 : 19-21
- 7) 신호철 · 조성일 · 조정진 · 임현술 · 허봉렬 : 급성 중증 고혈압에서 Nifedipine 설하 투여의 강압효과에 관한 연구. *가정의학회지* 1988 ; 9(7) : 14-21
- 8) Richard LB, Mary LV, Wayne M : Treatment of Hypertension in the Elderly with a New Calcium Channel Blocking Drug, Nitrendipine. *Am J Med* 1989 ; 86 : 49-55
- 9) Bremner AD, Fell PJ, James IGV, Saul PA, Taylor SH : Early side-effects of antihypertensive therapy comparison of amlodipine and nifedipine retard. *J Hum Hyp* 1993 ; 7 : 79-81
- 10) Lombardi T, Fiore-Donno G, Belser U, Di Felice R : Felodipine-induced gingival hyperplasia : A clinical and histologic study. *J Oral Pathol Med* 1991 ; 20 : 89-92
- 11) Russell RP : Side Effects of Calcium Channel Blockers. *Suppl II Hypertension* 1988 ; 11(3) : II42-II44
- 12) Conti CR, Pepine CJ, Feldman RL, Hill JA : Calcium Antagonists. *Cardiology* 1985 ; 72 : 297-321
- 13) 김용복 · 이성봉 · 최석구 · 유원상 : 경증 고혈압에 대한 Nitrendipine의 임상적 관찰 — 24시간 활동혈압에 의한 평가 —. *대한순환기학회지* 1991 ; 21(4) : 751-756
- 14) Ansquer JC, Boussac I, Triaud P : Effectiveness of Nitrendipine, 20mg Once Daily in the Management of Hypertension in General Practice. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991 ; 18(Suppl 1) : S55-S58
- 15) Braun H, Weber F : Antihypertensive Monotherapy with Nitrendipine in General Practice. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991 ; 18(Suppl 1) : S59-S62
- 16) Kuramoto K, Ikeda M, Kaneko Y, Omae T, Yoshinaga K, Yamada K : Analysis of advancing age on the response to nicardipine among 467 adult hypertensive patients. *J of Hypertension* 1991 ; 9(1) : 59-63
- 17) DeWood MA, Wolbach RA : Randomized double-blind comparison of side effects of nicardipine and nifedipine in angina pectoris. *Ame Heart J* 1990 ; 119(2) : 468-478
- 18) Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Danhof M, Faber H, Urquhart J, Breimer DD : Rate of increase in the plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987 ; 41 : 26-30
- 19) Hullett FJ, Potkin SG, Levy AB, Ciasca R : Depression Associated With Nifedipine-Induced Calcium Channel Blockade. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145(10) : 1277-1279
- 20) Garcia-Ruiz PJ, Yebenes JG, Jimenez-Jimenez FJ, Vazquez A, Urrea DG, Morales B : Parkinsonism Associated with Calcium Channel Blockers : A Prospective Follow-up Study. *Clinical Neuropharmacology* 1992 ; 15(1) : 19-26
- 21) Stern R, Khalsa JH : Cutaneous Adverse Reactions Associated with Calcium Channel Blockers. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 829-832
- 22) 김영식 · 조홍준 · 송윤미 · 서홍관 · 최현림 · 서학은 · 조경환 · 김영주 · 신호철 · 박은숙 · 황인홍 · 이정권 · 안윤옥 : 의약품 시판후 조사의 연구방법 개발에 관한 연구 — Angiotensin 전환효소 억제제의 부작용을 중심으로 —. *임상약리학회지* 1993 ; 1(1) : 67-76