



## Drug Safety Report

# 고혈압 치료제의 안전성 정보

대한약사회 지역의약품안전센터

### 개요

고혈압은 환자가 증상을 느끼지 못하는 상태에서 치명적인 결과를 유발할 수 있어 소위 ‘침묵의 살인자’라 불린다. 일부 환자들은 고혈압으로 인한 불편함을 느끼지 못하는 상황에서, 약물 치료 시작 후 나타나는 이상반응 때문에 약물 치료를 거부하기도 한다. 따라서 약물 복용 후 환자에게 나타날 수 있는 이상반응에 대해 인지하고 환자를 모니터링하는 것이 중요하다.

고혈압 치료제는 ARB, CCB, 이뇨제,  $\beta$ -차단제 등 여러 계열이 있으므로 한 계열의 약물 복용 후 이상반응이 나타날 경우 계열을 바꾸어 복용하는 것이 가능하다. 다만 약물 복용 초기에 갑작스러운 혈압 강하에 의한 어지러움은 대부분의 계열에서 나타날 수 있는 이상반응이므로 치료 효과가 있는 최저 용량으로 치료를 시작하는 것이 좋으며, 필요시 점진적으로 증량한다.

### 키워드

이뇨제,  $\beta$ -차단제, ACEI, ARB, CCB, 어지러움, 심장박동 이상, 말초부종, 잇몸증식, 고칼륨혈증, 건선, 용량

## 고혈압 치료제의 안전성 프로파일

고혈압은 일반적으로 성인에서 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상일 때를 의미하며 유병률은 나이가 들면서 현저히 높아져, 우리나라에서는 60대 2명 중 1명 정도가 고

혈압을 낮고 있는 것으로 보고된 바 있다.<sup>1</sup>

고혈압 치료제는 이뇨제,  $\beta$ -차단제, 안지오텐신전환효소억제제(이하 ACEI), 안지오텐신수용체차단제(이하 ARB), 칼슘채널차단제(이하 CCB), 알도스테론 길항제[스피로노락톤(spironolactone), 에플레레논(eplerenone) 등],  $\alpha$ -차단제,  $\alpha$ 2 수용체 차단제, 혈관확장제 등이 있으며 대한고혈압학회의 자료에 의하면 2018년 기준, 고혈압 환자의 41%는 한 가지, 43%는 두 가지, 16%는 3가지 이상의 치료제를 사용하고 있다. 특히 ARB 사용률이 빠르게 증가하여 전체 고혈압 치료제 처방의 약 71%에 ARB가 포함되어 있으며 CCB가 약 60%, 이뇨제 약 26%,  $\beta$ -차단제 약 16% 등이 그 뒤를 잇고 있다.<sup>2</sup>

### 1. 고혈압 치료제의 대표적인 이상반응

고혈압 치료제의 대표적인 이상반응은 아래 [표 1]과 같다.

표 1. 고혈압 치료제의 대표적인 이상반응<sup>3,4</sup>

약물 계열	이상반응
이뇨제	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 배뇨 증가: 하루 중 이른 시간에, 화장실과 멀지 않은 곳에서 약을 복용할 필요가 있음</li> <li>• 일부 남성에서의 발기 문제</li> <li>• 위약감, 다리 경련 또는 피로: 이뇨제는 혈중 칼륨 농도를 감소시켜 이러한 증상을 나타낼 수 있음. 다만 칼륨 보존성 이뇨제(potassium-sparing diuretics)는 이에 해당하지 않음</li> <li>• 통풍의 증상과 같은 강렬하고 갑작스러운 발의 통증: 드물게 나타남(특히 티아지드계 이뇨제에서 통풍, 고요산혈증 발생 가능)</li> </ul>
$\beta$ -차단제	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 천식 증상, 방실차단, 서맥, 이상지질혈증, 수족냉증, 우울감, 발기 문제, 불면 및 수면 장애</li> </ul>
ACEI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 지속적인 마른기침: 이러한 증상 때문에 다른 약물을 처방받아 복용하는 경우가 있음</li> <li>• 발진, 미각 상실, 고칼륨혈증, 양측 신동맥 협착증 환자의 경우 급성 신부전증</li> </ul>
ARB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 어지러움, 발진, 미각 상실, 고칼륨혈증, 양측 신동맥 협착증 환자의 경우 급성 신부전증</li> </ul>
CCB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 변비, 어지러움, 두통, 불규칙하거나 매우 빠른 심장박동, 발목부종, 안면홍조, 잇몸비대</li> </ul>
알도스테론 길항제	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 급성 신부전증, 고칼륨혈증, (남성의 경우)여성형 유방 등</li> </ul>

### 1. 대한약사회 지역의약품안전센터 보고 자료 분석

지역약국으로부터 대한약사회 지역의약품안전센터로 보고된 약물 이상사례 자료에 의하면 2018년 기준 총 보고건수는 23,961건이었으며 그 중 고혈압 치료제 보고건은 2,285건으로 전체의 약 9.5%를 차지하였다. 또한 전체에서 고혈압 치료제 보고가 차지하는 비중은 해마다 꾸준히 증가하였다. 특히 가장 많이 보고된 증상은 ‘어지러움(12.2%)’이었으며 ‘두통(6.7%)’, ‘소화불량(6.3%)’, ‘근육통(3.6%)’, ‘말초부종(3.4%)’ 등이 그 뒤를 이었다.

계열별로는 CCB(21.3%)와 관련된 보고가 가장 많았으며 ARB(21.2%), CCB·ARB 복합제(18.1%), 이노제(11.3%) 등이 다빈도로 보고되었다. CCB에서는 아로디핀(amlodipine)에 대한 보고가 가장 많았으며 ARB에서는 로자탄(losartan), CCB·ARB 복합제 중에는 아로디핀·발사르탄(valsartan) 성분에 대한 보고가 가장 많았다.

표 2. 지역약국에서 대한약사회 지역의약품안전센터로 보고된 고혈압 치료제 계열별 다빈도 이상사례

약물 계열	이상사례 (순위)				
	1	2	3	4	5
CCB	어지러움	말초부종	두통	소화불량	변비
ARB	어지러움	소화불량	두통	근육통	기침
CCB·ARB 복합제	어지러움	두통	소화불량	근육통	말초부종
이노제	어지러움	소화불량	오심	두통	구강건조
β-차단제	어지러움	기침	소화불량	두통	말초부종
ACEI	기침	어지러움	두통		
α-차단제	어지러움	구강건조	근육통		

\* WHO-UMC 인과성 평가 기준 '가능성 적음' 제외(확실함, 상당히 확실함, 가능함, 평가곤란 포함)

전반적으로 약물에 의한 혈압 강하 효과에 따른 어지러움이 가장 많이 보고되었으며 CCB에서는 부종, 이노제에서는 구강건조와 변비, β-차단제에서는 기침, 호흡 곤란 등 호흡기계 증상이 상대적으로 많이 보고되었다. 특히 β-차단제의 경우 심장 선택성이 높은 성분에서도 호흡기계 증상이 보고되었다.<sup>5</sup>

## 사례연구 (1) CCB와 심장박동 이상

베라파밀(verapamil), 딜티아젬(diltiazem) 등의 non-dihydropyridine(이하 DHP) CCB는 Class IV 부정맥 치료제로 분류된다. 심근 세포의 칼슘 이온( $Ca^{2+}$ )과부하는 부정맥 발생의 중요한 요인이 될 수 있는데, CCB는 전압의존성 채널을 차단하여  $Ca^{2+}$ 의 심장 세포 유입을 감소시킴으로서 부정맥 치료에 도움이 된다.<sup>6</sup>

그러나 CCB로 인해 심작박동에 이상이 나타날 가능성 또한 존재하는데 특히 심장 박동기 역할을 하는 동방결절은 나이가 들수록 CCB에 대한 민감도가 증가하여, CCB 투여에 의한 심장박동 장애가 나타날 수 있다.<sup>7</sup>

다음은 2021년 대한약사회 지역의약품안전센터에 알려진 이상사례이다.

고혈압 치료를 위해 **암로디핀**을 10년 이상 복용해 온 72세 여성이 최근 들어 **숨이 차고, 심장박동에 이상**이 생겨 종합병원을 방문하여 검사한 결과 **심방성 세동**이 관찰되었다. 환자는 암로디핀 투약을 중단하고 ARB 계열의 약물과 히드로클로로티아지드(hydrochlorothiazide)로 약물을 변경하였다. 이후 환자의 증상은 회복되었다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 a. 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고, b. 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며, c. 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며, d. 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '상당히 확실함(probable)'으로 평가되었다.

암로디핀(amlodipine)의 허가사항에 따르면, 다른 CCB와 마찬가지로, 복용 후 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 등), 흉통 등이 드물게 보고되었는데 이들은 기저질환에 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구분하기 어려울 수 있다.<sup>8</sup>

미국에서 52세 여성이 암로디핀 복용 후 동성서맥(sinus bradycardia)<sup>1)</sup>과 여러 차례에 걸친 다형성심실성빈맥(polymorphic ventricular tachycardia) 증상을 겪은 사례가 있었다. 환자는 암로디핀 복용 중단 후 증상에서 회복되었다. CCB는  $Ca^{2+}$ 가 심장과 동맥의 근육세포로 유입되는 것을 억제하여 근육 세포의 수축력을 감소시키고 동맥을 확장시킨다. 암로디핀은 DHP 계열의

1) 심박동수가 1분에 60회 미만으로 감소된 상태

CCB로서 L-타입 채널 차단제이다. 역시 L-타입 채널 차단제이지만 non-DHP 계열인 베라파밀이 심장에 유의한 작용을 하는 것에 비해 암로디핀은 상대적으로 혈관선택성이 높고 내약성이 높은 편이다. 그러나 DHP 계열의 CCB 또한 심장에 영향을 끼칠 수 있으며 특히 지속성 DHP로 분류되는 암로디핀, 서방형 니페디핀(nifedipine), 펠로디핀(felodipine)은 속효성 DHP에 비해 심각한 서맥 또는 생명을 위협하는 심실 부정맥과 연관될 수 있다.<sup>9</sup> [상당히 확실함]

## 사례연구 (2) DHP 계열 CCB와 말초부종

CCB와 관련한 부종은 임상에서 매우 흔하게 나타나는 증상으로서 CCB를 복용하는 환자의 약 25%는 말초부종을 경험하며, 말초부종을 경험한 환자 중 약 25%는 이로 인해 약물 투여를 중단하는 것으로 알려진 바 있다. 부종 발생률은 용량 의존적이며, 특히 친유성 DHP<sup>2)3)</sup>, non-DHP에 비해 전통적으로 사용되어 온 DHP<sup>4)</sup>에서 더 높게 나타났다. 말초부종은 세동맥 확장으로 인해 발생하는 것으로 추정되는데, 세동맥 확장에 의해 세동맥과 세정맥 모세혈관 사이의 압력 구배가 증가하여 혈관 내 체액의 유출이 발생한다. CCB는 전모세혈관(precapillary)의 수축을 감소시키고 모세혈관 내압을 증가시킴으로써 모세혈관액을 간질로 여과시켜 말초부종을 유발한다.

DHP 계열 CCB를 감량하거나 친유성 CCB로 전환하면 부종을 감소시킬 수 있으며 CCB에 ACEI, ARB 등을 추가하여 부종 발생률을 낮출 수도 있다. CCB 유발성 부종은 나트륨·체액의 과부하와는 크게 관련이 없으므로 이뇨제 추가는 그다지 효과적이지 않다. 특히 ACEI 또는 ARB의 추가는 모세혈관 이후(postcapillary)의 저항을 감소시켜 말초부종을 감소시킬 수 있으며 모세관 내 압력을 정상화하고 체액 유출을 감소시킨다. CCB를 단독으로 복용하는 것보다 ACEI 또는 ARB와 병용할 때 말초부종 발생률이 38% 더 낮아지며, ACEI가 ARB보다 부종 발생률 감소에 더 효과적이다.

CCB로 인한 부종은 여성에게서 더 잘 나타나며, 서 있는 자세, 연령, CCB의 종류 및 용량과

2) 라시디핀(lacidipine), 레르카니디핀(lercanidipine), 마니디핀(manidipine) 등

3) 상대적으로 새로운 약물인 친유성 DHP는 칼슘채널에 가까이 존재하는 세포막의 지질 이중층에 강하게 결합하여 서서히 방출됨으로서 약효가 서서히 나타나고 오래 지속되므로 부종 발생률을 감소시킬 수 있다.

4) 암로디핀, 바니디핀(barnidipine), 펠로디핀(felodipine), 이스라디핀(isradipine), 니카르디핀(nicardipine), 니페디핀(nifedipine), 니모디핀(nimodipine), 니트렌디핀(nitrendipine), 프라니디핀(pranidipine)

관련이 있다. CCB로 인한 부종이 발생하면 증상이 자연적으로 사라지기까지는 오랜 시간이 걸릴 수 있으며, 이때 CCB 계열의 변경, 용량 감소, 질산염(nitrate) 등의 혈관확장제, ACEI 및 ARB 추가 등을 통해 증상을 완화시킬 수 있다. 환자의 서 있는 시간을 제한하거나 압박 스타킹을 사용하는 것도 도움이 되며 CCB 복용을 중단하거나 대체 가능한 항고혈압 약물로 변경한다면 부종이 해소될 수 있다.

전문가들과 환자들은 DHP CCB가 말초부종을 유발할 수 있음을 알아야 하며 이는 다른 질병에 의한 말초부종과 분명히 구별되어야 한다.<sup>10,11</sup>

다음은 2018년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

79세 남성이 로자탄(losartan)·히드로클로로티아지드 복합제를 복용하던 중, 요추 시술 후 혈압이 약간 상승하여 **로자탄·암로디핀 복합제**로 처방을 변경하여 복용한 후 **다리가 자주 붓는다고 보고**하였다. 호소를 들은 약사는 CCB 성분 추가에 의한 부종으로 의심되므로 주치의와 상담하여 약물을 조정할 것을 권고하였고 처방은 다시 로자탄·히드로클로로티아지드 복합제로 변경되었다. 이후 환자는 다리가 덜 붓는 느낌이라고 한다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 a. 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고, b. 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며, c. 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며, d. 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '상당히 확실함(probable)'으로 평가되었다.

로자탄·암로디핀 복합제 복용 후 말초부종, 오목부종, 안면부종 등이 나타날 수 있으며 말초부종은 특히 암로디핀에 의한 것이다. 암로디핀에 의한 말초부종은 2~11%에서 나타날 수 있으며 용량의존적이고 여성 환자 512명 중 15%, 남성 환자 1,218명 중 6%에서 보고된 바 있다.<sup>12</sup> [상당히 확실함]

### 사례연구 (3) CCB와 잇몸증식(치은비후)

CCB에 의한 잇몸증식은 유병률이 정확히 알려져 있지 않으나 주로 1% 미만에서 나타나는 것으로 보고되고 있으며 1.7~3.3%로 보고된 연구도 있다. 소아가 성인보다 잇몸증식이 나타날 확률이 높으며 여성보다 남성에게서 3배 이상 나타날 수 있다. 이는 안드로겐이 잇몸의 섬유모세

포를 자극하여 콜라겐 합성을 증가시키기 때문으로 추정되며 약물의 용량, 복용기간, 혈중농도 또한 관련이 있다.

CCB가 잇몸증식을 유발하는 정확한 기전은 알려지지 않았으나  $Ca^{2+}$  유입 억제에 의해 잇몸의 섬유모세포 증식이 활성화되고 콜라겐 등 단백질 합성이 증가하는 것으로 보인다. 약물에 의한 잇몸증식을 예방하기 위해서는 치태를 적절히 치료하고 구강위생을 청결히 유지하는 것이 중요하며, 약물에 의한 잇몸증식은 약물 중단 1~8주 이내에 대체로 호전된다. 특히 아로디핀을 매우 단기간, 저용량 투여하는 경우에도 잇몸증식이 나타날 수 있다는 사실에 유의할 필요가 있다.<sup>13,14</sup>

다음은 2021년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

46세 남성이 고혈압 치료를 위해 **아로디핀/발사르탄(valsartan) 복합제를 처방받아 약 1개월 복용** 후 **잇몸에 염증이 생기는 듯한 느낌**을 받았고 **잇몸증식**으로 여겨질 수 있는 잇몸의 변화를 느꼈다. 환자는 잇몸증식이 약물 복용 후 1개월이라는 짧은 기간 내에도 나타날 수 있는 증상인지 궁금하여 약국에 문의하였다.

이 사례에서 약물과 이상사례간 인과성은 a. 약물투여와 이상사례 발생의 선후관계가 있고(+3), b. 감량 또는 중단에 대한 정보는 없으며(0), c. 약물에 의한 이상사례 과거력에 대한 정보가 없고(0), d. 병용약물 단독으로 이상사례 설명이 불가하며(+2), e. 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않고(+1), f. 허가사항에 반영되어 있으므로(+3), 한국형 인과성 평가 알고리즘(ver.2)으로 ‘가능성 높음(총 9점, 상당히 확실함, portable)’으로 평가되었다.

이 사례의 의심약물인 아로디핀 복용 후 매우 드물게 잇몸증식이 나타날 수 있으며, 잇몸증식은 CCB 계열의 약물 복용 시작 후 1~3개월 이내에 자주 나타날 수 있다. 잇몸증식이 나타날 경우 미관과 구강위생의 문제를 비롯, 저작기능과 발음 등에 영향을 미칠 수 있으며 이후 구강 내 감염, 충치, 치주질환의 원인이 될 수 있다. 특히 니페디핀에 의한 잇몸증식 유발 가능성이 6.3~43.6%로 가장 높은 편이며 아로디핀은 1.7~3.3%, 딜티아젬은 2.2% 정도로 니페디핀에 비해 잇몸증식 유병률이 낮다.<sup>15</sup> [가능성 높음]

## 사례연구 (4) 레닌-안지오텐신계 작용 약물과 고칼륨혈증

ACEI, ARB 등 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system, RAS)에 작용하는 약물 투여 시 특히 심부전이나 신장애 환자에게서 고칼륨혈증<sup>5)</sup>이 나타날 수 있다. 특히 스피로노락톤(spironolactone)과 같은 칼륨보존성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제, NSAIDs,  $\beta$ -차단제, 헤파린(heparin), 칼시뉴린억제제, 트리메토프림-설파메톡사졸(trimethoprim-sulfamethoxazole) 등 혈청 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물과 병용 시 더욱 주의해야 한다.

식품의약품안전처는 2014년 5월, 유럽의약품청(EMA)의 정보에 의거하여 ‘레닌-안지오텐신계(RAS)에 작용하는 의약품(ARB, ACEI)의 병용 투여’를 제한하는 의약품 안전성 서한을 발표하였다. 이들 의약품의 병용에 대한 유익성과 위해성 평가 결과, 고칼륨혈증, 신장 손상, 저혈압 위험 등이 증가하는 것으로 확인되었으며 특히 당뇨병성 신증 환자에게 ARB와 ACEI 병용 투여는 금기이다.<sup>16</sup> ACEI, ARB 등 RAS 억제제는 부신에서 안지오텐신 II에 의해 매개되는 알도스테론의 분비를 억제하거나, 신혈류를 감소시키고 사구체여과율(GFR)을 저하시킴으로써 고칼륨혈증을 유발할 수 있다. 특히 말기신부전 및 울혈성 심부전 등 신기능 저하가 있는 기저 질환자의 경우 칼륨 배설이 원활히 이루어지지 않으므로 고칼륨혈증 발생 위험이 커질 수 있다.<sup>17</sup>

다음은 2019년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

58세 여성이 고혈압 치료를 위해 약 1년간 피마사르탄(fimasartan)을 복용하였는데 건강검진에서 혈중칼륨농도가 매우 높게 나타났다. 환자 본인이 자각하는 이상반응은 없었으며 진료 후 피마사르탄을 다시 처방받았다. 약국 상담 시 피마사르탄이 칼륨농도를 증가시킬 수 있음을 알리자 환자가 스스로 임의 결정하여 10~14일 정도 약물 복용을 중단한 후 다시 검사를 받아보니 그 전의 결과에 비해 혈중칼륨농도가 2mEq/l가 감소되어 정상 수치 범위에 들어갔다.

환자는 검진병원에서 상급병원으로 연계해주어 보다 정밀한 검사를 받았으며, 결과를 기다리고 있다. 이후 환자는 다른 계열의 고혈압 치료제를 처방받았다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 a. 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고, b. 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며, c. 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 확실치 않

5) 대개의 임상 시험에서 임상적으로 유의한 고칼륨혈증의 범위는 5.5-6.0 mEq/l 이상으로 보고 있음.



으며(혈중칼륨농도가 일시적으로 감소하였으나 약물 중단에 의한 것인지 판단하기 어려운 측면이 있음), d. 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '가능함(possible)'으로 평가되었다.

피마사르탄의 국내 시판 후 조사결과에서 드물게(0.1% 미만) 저혈당증, 고칼륨혈증이 보고된 바 있으며 고칼륨혈증의 위험인자로는 신기능 장애, 심부전, 당뇨병, 칼륨보존성 이뇨제 병용, 칼륨 보충제 및/또는 칼륨함유 염 등이 있으므로 이러한 약물 병용 시 혈중 칼륨 농도를 면밀히 모니터링해야 한다.<sup>18</sup> [가능함]

## 사례연구 (5) β-차단제와 건선

각질형성세포(keratinocytes)에는 β<sub>2</sub>수용체가 존재하는데 β-차단제에 의해 각질형성세포 내 칼슘 농도가 감소하고, 각질형성세포 또는 다핵형 백혈구(polymorphonuclear leukocytes)의 증식이 가속화되어 건선의 유발 및 악화에 영향을 미칠 수 있다. 또한 세포 내 전달물질인 cAMP는 단백질을 자극하여 세포를 분화시키고 증식을 억제하는데 β-차단제에 의해 상피의 β<sub>2</sub>수용체가 차단되면 표피 내 cAMP가 감소하며 각질형성세포가 과증식하게 된다.

한편 β<sub>1</sub>수용체가 차단되면 주로 진피(dermis)의 호중구(neutrophils)에서 과도한 탈과립이 나타나는 것으로 밝혀진 바 있으며, 비선택성 β차단제는 대식세포(macrophages)에 의한 단백질 가수분해 효소를 과도하게 분비시킬 수 있다. 즉, β<sub>1</sub> 및 비선택적 β차단제는 림프구, 호중구, 대식세포의 과도한 효소분비를 유발할 수 있으며, 이는 세포 과증식 및 건선양 증상과 관련 있을 수 있다.<sup>19,20</sup>

다음은 2018년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

58세 여성이 고혈압 치료를 위해 약 1년간 피마사르탄(fimasartan) 평소 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 건선을 앓고 있던 59세 남성이 고혈압 치료를 위해 카르베딜롤(carvedilol)을 추가한 후 몸의 피부 염증이 심해지고 입술도 심하게 건조하여 껍질이 모두 벗겨질 정도의 증상을 경험하였다. 환자는 다음 번 처방에서 카르베딜롤을 로자탄으로 변경하였고 환자의 증상은 다소 호전되었다. 환자는 악화된 건선 치료를 위해 추가로 레보세티리진(levocetirizine), 세파클러(cefaclor), 하이드로코르티손(hydrocortisone) 등을 처방받아 복용하였다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 a. 약물투여와

이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고, b. 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며, c. 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며, d. 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '상당히 확실함(probable)'으로 평가되었다.

카르베딜롤은 비선택적  $\beta$  차단제로 알려져 있으나 일부 연구에서는 사람의 심장에서  $\beta_1$ 보다  $\beta_2$  선택적으로 나타나기도 하였다. 복용 후 피부이상반응으로 두드러기, 가려움, 편평태선 유사 반응(lichen planus-like reaction)이 나타날 수 있고 특히  $\beta$  차단작용을 가지는 약물은 심상성 건선을 유발하거나 건선 증상을 악화시키거나 건선양 발진을 나타낼 수 있다.<sup>21</sup> [상당히 확실함]

## 낮은 초기 용량의 중요성

한 연구에서 고혈압 환자 중 49%의 환자만이 치료 첫 해에 처방된 용량의 80% 이상을 복용했으며,<sup>22</sup> 다른 연구에서는 고혈압 환자의 16~50%가 투약 시작 1년 내에 약물을 중단한다는 결과가 나타났다. 이는 주로 용량과 관련된 약물 이상반응 때문이었는데, 많은 경우 약물의 초기 용량에 의해 이상반응이 나타날 수 있다. 따라서 환자가 약물을 제대로 복용하고 질병을 관리하여 삶의 질을 높이기 위해서 고혈압 치료제의 초기 용량에 대해 좀 더 고려해 볼 필요가 있다.

환자가 치료 요법에 익숙해지면 복약이행도가 매우 개선된다. 특히 치료 시작 시 성공적인 경험을 한 환자의 경우 치료를 계속 받는 경향이 있다. 때때로 전문가들은 어지러움, 두통, 변비, 위약감, 진정과 같은 약물 이상반응을 사소한 것으로 간주하는 경우가 있는데, 이는 환자 개인에게 있어 삶의 질을 현저히 감소시키는 원인이 될 수 있으며, 특히 드물게 나타나는 성기능 장애는 환자에게 받아들이기 어려운 약물 이상반응일 수 있다. 고혈압의 특성상 질병에 의한 증상이 눈에 띄게 나타나는 것이 아니므로 일부 환자의 경우, 약물 치료 시작 전보다 치료 후 주관적인 불편함을 더 크게 느낄 수 있다. 심지어 일부 환자들은 약물을 복용하지 않으면 수명이 짧아질 수 있다는 경고에도 불구하고, 약물 복용으로 인해 불편하게 오래 사는 것보다 약물을 복용하지 않는 편을 선택하려 한다.

따라서 치료 초기에 약물 이상반응을 피하는 것이 중요하며 이상반응의 약 75% 이상이 용량과 관련 있으므로 치료 효과가 있는 가장 낮은 용량으로 시작하되, 환자의 경과에 따라 용량을 점진적으로 조절해야 한다. 특히 초기 개입은 일반적으로 체중 감소, 스트레스 감소, 운동, 식이 변화, 알코올 섭취 감소, 금연 등과 같은 생활 방식 수정으로 시작되는 것이 바람직하며 약물 치료는 2차적으로 생각할 필요가 있다.<sup>23</sup>

## 약사 Point

- 고혈압 치료제 초기 투여 후, 갑작스러운 혈압 강하에 의한 기립성 저혈압, 현기증, 실신, 두통, 혼수 등의 증상이 나타날 수 있으므로 낮은 용량으로 시작하는 것이 바람직하다. 특히 전립선 비대증 치료제나 파킨슨 치료제 등은 기립성 저혈압을 악화시킬 수 있으므로 낙상이나 골절 위험이 증가할 수 있어 고혈압 치료제와 병용 시 더욱 세심한 주의가 요구된다.
- CCB 복용 후 불규칙한 심장박동, 말초부종, 잇몸증식 등이 나타날 수 있으므로 유의해야 하며 말초부종은 여성에게서, 잇몸증식은 남성에게서 발생하는 경우가 더 많다. 특히 말초부종의 경우 ARB, ACEI 등을 병용하며 CCB 용량을 감소하거나 non-DHP 계열 또는 친유성 DHP 계열의 CCB로 변경함으로써 증상을 완화시킬 수 있다.
- ACEI, ARB와 같은 레닌-안지오텐신계 작용 약물은 고칼륨혈증을 유발할 수 있으므로 스피로노락톤, NSAIDs, 칼시뉴린억제제 등 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 약물과의 병용을 피해야 하며 특히 신장 기능이 저하된 환자는 더욱 주의해야 한다.
- $\beta$ -차단제는 건선을 유발할 수 있으며 약물을 중단하지 않는 한 지속될 수 있다. 건선이 발생하거나 악화될 경우 전문가와 상의 후 약물 복용을 중단할 수 있다.  $\beta$ -차단제에 의해 건선이 유발되거나 악화된 환자의 경우 다른 성분의  $\beta$ -차단제에 의해서도 유사한 증상이 나타날 수 있다.

□

## 참고문헌

1. 식품의약품안전처 보도자료(2021.5.2.), 「고혈압약 복용 시 이런 것은 주의하세요!」
2. 대한고혈압학회 고혈압역학연구회. (2020.11). Korea Hypertension Fact Sheet 2020. 서울: 동 학회
3. 대한의학회. (2014). 고혈압 가이드라인 일차 의료용 요약 정보. 서울: 동 학회
4. “Side Effects of High Blood Pressure Medications”, WebMD, last modified Mar 07. 2021, accessed Nov 16. 2021, <https://www.webmd.com/hypertension-high-blood-pressure/guide/side-effects-high-blood-pressure-medications>
5. 대한약사회 지역약품안전센터. (2019.4). 고혈압 치료 의약품 이상사례 보고 현황 및 인과성 평가. 대한약사회 환자안전약품관리본부, 서울
6. Bassett, A. L., Chakko, S., & Epstein, M. (1997). Are calcium antagonists proarrhythmic?. *Journal of hypertension*, 15(9), 915 - 923. <https://doi.org/10.1097/00004872-199715090-00001>
7. Sandra A Jones & Matthew K Lancaster. (2008). Calcium-channel blockers and cardiac arrhythmias within the elderly population. *Future Cardiology*, Vol. 4, No. 3, <https://doi.org/10.2217/14796678.4.3.207>
8. “의약품 상세정보: 노바스크정5mg”, 약학정보원, 2021년 11월 18일 접속, [https://www.health.kr/searchDrug/result\\_drug.asp?drug\\_cd=A11ABBBBB0949](https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=A11ABBBBB0949)
9. Altheeb Z, Rana C, Zaher M, Doss E, Shamoon F, et al. (2016) Amlodipine-induced Ventricular Tachycardia-A Case Report. *J Heart Health* 3(1): doi <http://dx.doi.org/10.16966/2379-769X.129>
10. Makani, H., Bangalore, S., Romero, J., Htyte, N., Berrios, R. S., Makwana, H., & Messerli, F. H. (2011). Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate - a meta-analysis of randomized trials. *Journal of Hypertension*, 29(7), 1270 - 1280. doi:10.1097/hjh.0b013e3283472643
11. Sica D.(2003). Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved?. *J Clin Hypertens(Greenwich)*. Jul-Aug;5(4):291-4, 297.
12. “Amlodipine (Lexi-Drugs Multinational)”, Lexicomp®, last modified Nov 5, 2021, accessed Nov 19, 2021, [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat\\_f/4669773?cesid=9kfmzUq0MWd&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Damlodipine%26t%3Dname%26va%3Damlodipine](https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4669773?cesid=9kfmzUq0MWd&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Damlodipine%26t%3Dname%26va%3Damlodipine)

13. Sung Jin Lee, et al. (2012). A Case of Severe Gingival Overgrowth Caused by Long-Term Amlodipine Treatment. *Korean Journal of Medicine* 82(5):623. DOI:10.3904/kjm.2012.82.5.623
14. Madi, M., Shetty, S. R., Babu, S. G., & Achalli, S. (2015). Amlodipine-induced Gingival Hyperplasia - A Case Report and Review. *The West Indian medical journal*, 64(3), 279 - 282. <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.089>
15. Makiko Ono, et al. (2007). Prevalence of Manidipine-Induced Gingival Overgrowth. *Int J Oral-Med Sci* 5(2):117-122.
16. “유럽의약품청(EMA) “레닌-안지오텐신계(RAS)” 의약품의 병용 투여 제한”, 식품의약품안전처, 2014년 5월 29일 수정, 2021년 11월 19일 접속, [https://www.mfds.go.kr/brd/m\\_545/view.do?seq=144&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm\\_seq\\_1=0&itm\\_seq\\_2=0&multi\\_itm\\_seq=0&company\\_cd=&company\\_nm=&page=2](https://www.mfds.go.kr/brd/m_545/view.do?seq=144&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=2)
17. 정성진 & 박철휘. (2011). 안지오텐신 전환효소 억제제/안지오텐신 수용체 차단제 사용과 고칼륨혈증. *대한내과학회지*: 제 80 권 제 1 호 2011
18. “Fimasartan”, Lexicomp®, last modified Nov 5, 2021, accessed Nov 19, 2021, [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat\\_f/5487553?cesid=5uAKDoRpKQd&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dfimasartan%26t%3Dname%26va%3Dfimasartan#](https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/5487553?cesid=5uAKDoRpKQd&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dfimasartan%26t%3Dname%26va%3Dfimasartan#)
19. Salman Waqar & Pradip K Sarkar. (2009). Exacerbation of psoriasis with  $\beta$ -blocker therapy. *CMAJ* Jul 7; 181(1-2): 60
20. Grace K. Kim, James Q. & Del Rosso. (2010). Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated? *J Clin Aesthet Dermatol* Jan; 3(1): 32 - 38
21. “의약품 상세정보: 딜라트렌정25mg”, 약학정보원, 2021년 11월 18일 접속, [https://www.health.kr/searchDrug/result\\_drug.asp?drug\\_cd=A11A0120A0617](https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=A11A0120A0617)
22. Feldman RBacher MCampbell N et al. (1998). Adherence to pharmacologic management of hypertension. *Can J Public Health*. 89:116- 118 Google Scholar.
23. Cohen JS. (2001). Adverse Drug Effects, Compliance, and Initial Doses of Antihypertensive Drugs Recommended by the Joint National Committee vs the Physicians' Desk Reference. *Arch Intern Med*. 161(6):880 - 885. doi:10.1001/archinte.161.6.880

---

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).

---