

실니디핀의 안전성 및 유효성 평가를 위한 시판 후 조사

김영식¹ · 이혜리² · 정유석³ · 선우성¹ · 이상엽⁴ · 박주성⁵ · 원장원⁶ · 약물시판후조사연구회⁷

울산대학교 의과대학 서울아산병원 가정의학교실,¹ 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 가정의학교실,²

단국대학교 의과대학 가정의학교실,³ 부산대학교 의과대학 가정의학교실,⁴

동아대학교 의과대학 가정의학교실,⁵ 경희대학교 의과대학 가정의학교실,⁶ 대한가정의학회⁷

Post-Marketing Surveillance for the Safety and Efficacy of Cilnidipine in Patients with Hypertension

Young Sik Kim, MD¹, Hye Ree Lee, MD², Yoo Seock Cheong, MD³, Sung Sunwoo, MD¹, Sang Yeoup Lee, MD⁴, Joo Sung Park, MD⁵, Chang Won Won, MD⁶ and Korea Post-Marketing Surveillance Research Group⁷

¹Department of Family Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, ²Department of Family Medicine, College of Medicine, Yonsei University, Yongdong Severance Hospital, Seoul, ³Department of Family Medicine, College of Medicine, Dankuk University, Seoul, ⁴Department of Family Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Busan,

⁵Department of Family Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Busan,

⁶Department of Family Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

⁷The Korean Academy of Family Medicine, Seoul, Korea

Objective: In order to investigate the safety and efficacy of cilnidipine among Korean patients with hypertension in primary care setting, an observational study was carried out. **Methods:** A total of 560 patients with hypertension were enrolled by 15 family physicians from March 2002 to September 2003. To ascertain the safety and efficacy, patients were followed up regularly at the intervals of 4, 12 and 24 weeks. For the safety assessment, investigators recorded the occurrence of observed and patient-reported adverse events throughout the course of treatment. We defined controlled blood pressure as less than 140 mmHg systolic and 90 mmHg diastolic at 24 weeks from the beginning of treatment. **Results:** Of the 560 patients, five hundred and three were evaluated for safety and 498 for efficacy assessment. A total of 57 adverse events were reported in 45 patients (9.0%). Most frequently reported adverse event (AE) was flushing (3.4%) and followed by headache (2.6%), dizziness (1.0%), palpitation (0.6%), and indigestion (0.6%). Incidence of AE in women with cilnidipine was 15.8% which was significantly higher than that (5.8%) of men ($p<0.05$). AEs were assessed as mild in 43.8%, moderate in 50.9%, and severe in 5.3%. Thirty patients (6.0%) discontinued cilnidipine as a direct result of AEs. They were divided into two groups: a controlled (56.6%) group and an uncontrolled (43.4%) group. Factors associated with the controlled group were new user (OR 1.7, 95%CI 1.1–2.6), low score of stress (OR 1.7, 95%CI 1.1–2.6), and stage 1 hypertension (OR 1.9, 95%CI 1.4–2.7). **Conclusion:** Cilnidipine was well tolerated, and the factors associated with good efficacy were new user, low score of stress, and stage 1 hypertension.

JPERM 2008;1:53-59

KEY WORDS: Hypertension · Cilnidipine · Safety · Efficacy.

서 론

지난 20여 년간 고혈압 치료에 있어서 우리나라뿐만 아니라 세계적으로 칼슘차단제가 흔히 처방되어 왔다.^{1,2)} 이는 칼슘차단제가 혈압 조절이 탁월하여 심혈관 합병증을 효과적으로 예방할 수 있으며, 약물유해반응도 적어서 약에 대

한 내약성이 우수하고, 지질이나 전해질 대사에 영향을 미치지 않는 유익한 특성 때문에 추정된다.^{3,4)} 최근 기존의 칼슘차단제와 비교하여 강압효과가 장시간 지속되고, 부종 등의 유해사례가 다소 개선된 dihydropyridine계열의 새로운 칼슘차단제들이 개발되어 국내에서도 수년 전부터 사용되고 있으며,^{5,6)} 일부에서는 3세대 칼슘차단제라고 부르

Address for correspondence: Young Sik Kim, MD

Department of Family Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3811, Fax: +82-2-483-3290, E-mail: youngkim@amc.seoul.kr

기도 한다.⁷⁾ 그러나 아직까지 이들 3세대 칼슘차단제의 안전성 및 유효성에 대한 국내의 연구보고는 드문 실정이다. 이에 일차의료에 내원한 고혈압 환자를 대상으로 실니디핀을 투여한 후 안전성 및 유효성을 평가하고, 유효성과 관련된 요인을 규명하기 위하여 다기관 시판 후 조사를 시행하였다.

대상 및 방법

2002년 3월부터 2003년 9월까지 11개 병의원 15명의 가정의를 방문한 고혈압 환자 560명을 대상으로 중앙등록 방식에 의한 시판 후 조사를 시행하였다. 대상환자 선정기준으로는 약물치료가 필요한 20세 이상의 고혈압 환자로 하였으며, 중증의 질환, 의사소통이 곤란한 정신질환, 거동이 불편하여 추적조사가 어려운 환자는 대상에서 제외하였다. 최초 실니디핀 처방 후 1주일 이내 조정센터에 환자를 등록하고, 조정센터에 등록된 환자를 연구자별로 4주, 12주, 24주에 각각 추적조사 하였다. 항고혈압제의 용량과 병용처방은 일상적인 진료과정과 일치하도록 담당의사에게 일임하였다.

항고혈압제를 처방받은 날 내원한 모든 수진자들에게 자기기입식 설문지를 배부하고 작성하도록 하였다. 설문지를 통하여 결혼상태, 교육수준, 월평균 수입 등의 인구학적 특성과 고혈압, 당뇨, 뇌졸중, 심장질환의 가족력, 항고혈압제 복용력 등의 의학적 특성, 흡연력, 음주력, 신체활동 및 운동습관, 스트레스 등의 건강위험 요인 등에 관한 자료를 수집하였다. 흡연력 측정은 현재 흡연자, 과거 흡연자, 비흡연자로 구분하였고 음주는 현재 음주자, 비음주자로 구분하였다. 신체활동에 대해서는 일상생활에서 요구되는 정도에 따라 가벼운 활동, 중등활동, 심한 활동, 격심한 활동의 네 단계로 분류하여 선택하도록 하였고, 운동의 경우는 안 하거나 주 1회 미만 군, 주 1~2회 군, 주 3회 이상 군으로 분류하였다. 스트레스 평가는 5문항의 BEPSI 설문지를 이용하여 측정하였고,⁷⁾ 5개 문항의 총점 25점을 5로 나누어 2점 미만이면 스트레스가 낮은 것으로, 2점 이상이면 스트레스가 높은 것으로 평가하였다.

염분 섭취량은 Kim 등⁹⁾이 개발한 평가도구 및 회귀식을 활용하여 추정하였는데 총 5문항의 점수를 이용한 염분기호도 점수로부터 회귀식을 사용하여 나트륨 배설량을 산출하였다. 나트륨 배설량 산출을 위한 회귀식은 남자의 경우 24시간 소변 중 나트륨 배설량(mEq/day) = $81.5 + 1.29 \times \text{연령} + 2.38 \times \text{BMI} + 3.37 \times \text{설문지점수}$, 여자의 경우 24시간 소변 중 나트륨 배설량(mEq/day) = $14.0 + 0.831 \times \text{연령}$

+ $4.63 \times \text{BMI} + 2.93 \times \text{설문지점수}$ 로 구성되었다.

24주 추적조사 후 순응도는 관찰기간에 대한 항고혈압제의 복용률을 측정하여, 80% 이상 복용한 경우를 순응도가 좋은 것으로, 80 미만 복용한 경우를 순응도가 좋지 않은 것으로 평가하였다. 순응상태를 포함한 유효성 평가는 수축기 혈압이 140 미만이고, 확장기 혈압도 90 미만인 경우 유효한 것으로 정의하였다. 유효성 평가는 24주 시점의 혈압치를 기준으로 하였으며, 추적기간이 24주 미만인 경우는 24주에 가장 가까운 시점의 혈압치로 대체하여 평가하였다. 매 방문마다 증례기록지를 바탕으로 혈압, 약물복용상태, 유해사례 발생 여부 및 복용중단 사유를 확인하였다.

혈압은 수은 혈압계를 이용하여 측정하였고, 실니디핀 투여전 혈압이 140~159/90~99 mmHg는 경증으로, 160~179/100~109 mmHg는 중등증으로, 180/110 mmHg 이상은 중증으로 분류하였다. 신장 및 체중은 내원 당일에 측정된 실측치를 이용하였고, 실측치가 없는 경우는 가장 최근의 측정치를 이용하도록 하였으며, 이로부터 체질량지수(body mass index, kg/m²)를 산출하여 비만도의 지표로 이용하였다.

유해사례의 성별 차이에 대한 검정은 chi-square 분석을 하였고, 혈압조절과 관련된 요인에 대한 단변수 분석은 chi-square test로 하였고, 다변량 분석은 logistic regression으로 검정하여 교차비와 95% 신뢰구간을 산출하였으며, 모든 자료는 PC-SAS 9.1을 이용하여 분석하였다. 또한 본 연구는 연구책임자와 조정센터가 있는 서울아산병원 연구윤리위원회의 승인을 받고 수행하였다.

결 과

1. 연구대상자의 특성

등록된 560명의 환자 중에서 증례기록지가 회수된 환자는 545명(97.0%)이었으며, 이 중 1회 이상 추적조사가 이루어지고, 증례기록이 완결된 503명(89.8%)에서 유효성 및 안전성 평가가 이루어졌다.

연구대상자 503명 중 남성의 평균 연령은 54.4 ± 9.9 , 여성은 57.3 ± 9.8 으로 여성이 남성보다 유의하게 높았으며 ($p < 0.05$), 연령별 분포는 50세 미만이 130명(25.8%), 50~59세 189명(37.6%), 60세 이상이 184명(36.6%)이었다 (Table 1). 대상자중 현재 흡연자는 84명(18.9%)이었으며, 음주자는 173명(42.4%)이었다. 혈압을 3단계로 분류하였을 때 1단계 고혈압이 121명(25.3%), 2단계 266명(55.7%), 3단계 91명(19.0%)이었다. 스트레스가 많은 환자군($2.0 \leq$)은 158명(36.8%)이었으며, 비만군($\text{BMI} \geq 25.0$)

TABLE 1. Baseline characteristics of 503 hypertensive patients

		N	(%)
Sex	Men	225	(44.7)
	Women	278	(55.3)
Age (yr)	<50	130	(25.8)
	50–59	189	(37.6)
	≥ 60	184	(36.6)
	Mean±SD	56.0±9.9	
Marriage	Single or divorced	84	(18.6)
	Married	367	(81.4)
Education (yr)	<12	156	(36.5)
	12	143	(33.4)
	>12	129	(30.1)
Income (million won/mo.)	<2.0	112	(28.3)
	2.0–3.9	164	(41.4)
	≥ 4.0	120	(30.3)
Smoking	Non-smoker	270	(60.8)
	Ex-smoker	90	(20.3)
	Smoker	84	(18.9)
Alcohol	Non-drinker	235	(57.6)
	Drinker	173	(42.4)
Daily activity	Light	292	(71.2)
	Moderate	80	(19.5)
	Heavy	38	(9.3)
Frequency of regular exercise	<1 times/wk	205	(45.1)
	1–2 times/wk	108	(23.8)
	≥ 3 times/wk	141	(31.1)
Body mass index (kg/m ²)	<23.0	93	(21.8)
	23.0–24.9	124	(29.1)
	≥ 25.0	209	(49.1)
Amount of stress	Low (<2)	271	(63.2)
	High (≥2)	158	(36.8)
Sodium intake (mg/day)		4664.4±701.5	
Previous antihypertensive medication	No	168	(37.3)
	Yes	282	(62.7)
Family history of disease	Hypertension	197	(49.6)
	Diabetes mellitus	68	(17.1)
	Stroke	96	(24.2)
	Heart disease	32	(8.1)
Severity of hypertension	Stage 1: mild	121	(25.3)
	Stage 2: moderate	266	(55.7)
	Stage 3: severe	91	(19.0)

은 209명(49.1%)이었다. 대상자 중 항고혈압제 복용력이 있는 환자는 282명(62.7%)이었다. 스트레스는 낮은 군이 271명(63.2%)이었고, 염분섭취도 설문지로 추정된 1일 나트륨섭취량은 평균 4.7 ± 0.7 g으로 나타났고, 항고혈압제를 복용하고 있거나 복용한 적이 있는 환자는 282명(62.7%)이었다.

TABLE 2. Outcomes of 24-week follow-up for cilnidipine treatment in 503 hypertensive patients

		N	(%)
Initial dosage	5 mg	54	(10.8)
	10 mg	439	(87.4)
	15 mg	1	(0.2)
	20 mg	8	(1.6)
Compliance (%)	<80	67	(13.8)
	80–99	253	(52.3)
	100	164	(33.9)
Change of medication	No	461	(91.7)
	Yes	42	(8.3)
Adverse event	Yes	57	(11.3)
	No	446	(88.7)
Withdrawal	No	444	(88.2)
	Yes	59	(11.8)
	Adverse event	30	(6.0)
	Reject medication	7	(1.4)
	Lack of efficacy	5	(1.0)
	Others	17	(3.4)

2. 실니디핀 처방 후 24주 추적조사 성과

최초 실니디핀의 용량분포는 1일 10 mg이 439명(87.4%), 5 mg이 54명(10.8%), 20 mg이 8명(1.6%), 15 mg이 1명(0.2%) 순이었다(Table 2). 처방된 약물에 대한 순응도가 80% 이상으로 좋게 나타난 환자가 417명(86.2%)이었다. 24주 간의 추적조사를 완료하지 못하고 중도에 탈락한 환자가 51명(10.1%)이었다. 대상환자에 대한 추적조사 결과, 실니디핀을 지속적으로 투여한 환자는 444명(88.2%)이었고, 투약을 중단한 환자는 59명(11.8%)이었다. 투약을 중단한 사유로는 유해사례 발생이 30명(6.0%)으로 제일 많았고, 이어서 복용거부 7명(1.4%), 효과 부족 5명(1.0%) 순으로 나타났다.

3. 실니디핀의 안전성 및 유해사례 발생 양상

대상환자 503명 중 45명(9.0%)의 환자에서 57건의 유해사례가 발생하였으며, 이 중 경증이 25건(43.8%), 중증증이 29건(50.9%), 중증이 3건(5.3%)으로 나타났다(Table 3). 담당 의사가 약물과의 관련성이 없다고 한 것은 2건(3.5%)이었고, 나머지는 관련성이 있다고 판단하였다. 유해사례가 발생한 45명 중 이로 인해 투약을 중단한 경우는 30명(66.7%)으로 38건의 유해사례가 해당되었다. 가장 흔한 유해사례는 안면홍조 17명(3.4%), 두통 13명(2.6%), 현기증 5명(1.0%), 심계항진 3명(0.6%), 소화불량 3명(0.6%) 순이었다(Table 4). 여성에서 유해사례 발생률이 15.8%로 남성의 5.8%보다 유의하게 높게 나타났다($p < 0.05$).

TABLE 3. Characteristics of 57 adverse events associated with cilnidipine

		N	(%)
Severity	Mild	25	(43.8)
	Moderate	29	(50.9)
	Severe	3	(5.3)
Causality	Definitely related	1	(1.8)
	Probably related	29	(50.9)
	Possibly related	21	(36.8)
	Probably not related	2	(3.5)
	Unknown	4	(7.0)
Dose adjustment	No change	16	(28.1)
	Discontinuation	38	(66.6)
	Other treatments	3	(5.3)

TABLE 4. Adverse events reported by patients treated with cilnidipine

	Men (225)	Women (278)	Total (503)
	N (%)	N (%)	N (%)
Flushing	4 (1.8)	13 (4.7)	17 (3.4)
Headache	3 (1.3)	10 (3.6)	13 (2.6)
Dizziness	0 (0.0)	5 (1.8)	5 (1.0)
Palpitation	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
Indigestion	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.6)
Constipation	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
Arrhythmia	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Numbness of leg	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Loss of libido	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Erectile dysfunction	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Cough	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Rash	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Weakness	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Insomnia	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Myalgia	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Nausea	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Diarrhea	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Pruritus	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Loss of hair	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Total	13 (5.8)*	44 (15.8)*	57 (11.3)

*p<0.01 by chi-square test.

4. 실니디핀의 유효성 및 이와 관련된 요인

24주 시점의 유효성평가에서 혈압이 140/90 미만으로 조절되고 있는 경우는 282명(56.6%)이었으며, 나머지 216명(43.4%)은 조절되지 않고 있는 것으로 나타났다(Table 5). 전자는 적정 치료 군으로, 후자는 비적정 치료 군으로 분류하여 두 집단 간의 차이점을 분석하였다. 단변수분석에서 유의한 것으로 나타난 요인으로는 항고혈압제 복용력, 스트레스량, 고혈압의 증정도 등으로 나타났다(p<0.05). 그 밖의 염분 섭취량, 운동, 신체활동, 음주, 흡연 등은 관련성이 없

었다(p>0.05).

상기 변수와 성, 연령을 보정한 다변량분석에서는 혈압조절과 관련된 요인으로 항고혈압제 복용 미경험자(OR 1.7, 95%CI 1.1–2.6), 스트레스가 적은 경우(OR 1.6, 95%CI 1.1–2.5), 경증의 고혈압(OR 1.9, 95%CI 1.4–2.7) 등이 유의한 것으로 나타났다.

고찰

일차치료에 내원한 고혈압 환자에서 실니디핀 투여 후 6개월의 추적기간 동안 유해사례의 발생률은 9.0%였고, 발생한 유해사례 중 2/3에서 투약을 중단하여 전체적인 투약 중단율은 6.0%로 나타나서 내약성이 비교적 우수한 것으로 밝혀졌다. 이는 본 연구진에 의한 기존의 칼슘차단제 연구에서 보고한¹⁾ 유해사례 발생률 17.7%보다는 낮은 수준이었다. 연구 시기와 연구대상이 달라서 직접 비교하는데 다소 제한점은 있으나 안정성 측면에서 칼슘차단제의 세대 간 차이가 있다는 것을 뒷받침하기엔 충분하다고 판단된다. 반면에 유해사례로 인해 투약 중단율이 6.0%로 기존의 칼슘차단제에서의 6.3%와 별 차이가 없는 것으로 나타났는데, 이는 3세대 칼슘차단제가 기존의 칼슘차단제에 비해 주로 경증과 중등증의 유해사례가 많이 감소했음을 추측하게 하는 결과이다.

여성에서 유해사례 발생률이 15.8%로 남성의 5.8%보다 유의하게 높게 나타났는데(p<0.001), 이는 Kim 등⁹⁾의 칼슘차단제 연구결과와 일치하는 것이다. 안면홍조, 두통, 현기증, 심계항진과 같은 칼슘차단제의 혈관확장효과와 관련된 증상이 대부분이었으며, 전반적으로 기존의 칼슘차단제에서 보고된 발생률 보다는 낮은 경향이였다.¹⁾ 국내에서 기존의 칼슘차단제에 의한 하지 부종의 발생률은 2.5~6.6%로 보고되었는데,^{1,10)} 이번 실니디핀 연구에서는 하지 부종의 발생이 보고되지 않았다. 이는 3세대 칼슘차단제에서 하지 부종의 발생률이 매우 낮다는 외국의 보고^{5,11)}와도 일치하는 것이다. 본 연구에서 발기부전과 성욕감퇴를 호소한 경우 각각 1예씩(0.2%)으로 나타났는데, 이는 기존의 칼슘차단제에서 발기부전(2.6%)과 성욕감퇴(1.9%)의 발생률 보다는 낮은 수준이다.¹⁾ 일반적으로 항고혈압제 투여로 인해 혈압이 하강하게 되면 음경내 동맥의 관류가 감소하여 발기부전을 일으키는 것으로 추정하고 있다.¹²⁾ 따라서 3세대 칼슘차단제가 기존의 칼슘차단제 보다 약효가 천천히 나타나고 작용시간이 상대적으로 길기 때문에 발기부전도 적을 것으로 추정되나 과연 칼슘차단제의 세대 간에 차이가 있는지를 밝히기 위해서는 향후 대규모의 전향적 연구가 필

TABLE 5. Factors associated with the effectiveness of cilnidipine

		Crude		Adjusted*	
		OR	95% CI	OR	95% CI
Sex	Men	1		1	
	Women	1.02	(0.72–1.46)	1.05	(0.68–1.61)
Age (yr)	<50	1		1	
	50–59	0.92	(0.59–1.44)	0.96	(0.56–1.62)
	≥60	0.62	(0.39–0.98)	0.67	(0.39–1.15)
Marriage	Single or divorced	1		1	
	Married	1.03	(0.64–1.67)	1.00	(0.58–1.75)
Education (yr)	<12	1		1	
	12	1.05	(0.66–1.66)	1.07	(0.63–1.84)
	>12	0.98	(0.61–1.57)	1.05	(0.60–1.84)
Income (million won/mo.)	<2.0	1		1	
	2.0–3.9	1.36	(0.82–2.25)	1.30	(0.73–2.34)
	≥4.0	1.41	(0.82–2.41)	1.29	(0.69–2.40)
Smoking	Non-smoker	1		1	
	Ex-smoker	0.90	(0.55–1.45)	0.93	(0.47–1.85)
	Smoker	0.91	(0.55–1.50)	0.86	(0.43–1.69)
Alcohol	Non-drinker	1		1	
	Drinker	1.22	(0.82–1.82)	1.51	(0.87–2.63)
Daily activity	Light	1		1	
	Moderate	1.79	(1.09–2.95)	1.69	(0.96–2.98)
	Heavy	1.10	(0.55–2.23)	0.75	(0.32–1.75)
Frequency of regular exercise	<1 times/wk	1		1	
	1–2 times/wk	1.34	(0.84–2.15)	1.64	(0.96–2.80)
	≥3 times/wk	0.94	(0.61–1.46)	1.25	(0.76–2.06)
Body mass index (kg/m ²)	<23.0	1		1	
	23.0–24.9	0.98	(0.56–1.73)	1.01	(0.53–1.93)
	≥25.0	1.51	(0.91–2.51)	1.64	(0.92–2.93)
Amount of stress	Low (<2)	1		1	
	High (≥2)	1.66	(1.11–2.47)	1.66	(1.08–2.55)
Sodium intake (mg/day)		1.00	(0.99–1.01)	0.96	(0.98–1.01)
Previous antihypertensive medication	No	1		1	
	Yes	1.51	(1.02–2.24)	1.67	(1.07–2.59)
Family history of disease	Hypertension	1.48	(0.99–2.22)	1.12	(0.70–1.79)
	Diabetes mellitus	1.09	(0.64–1.85)	0.89	(0.49–1.62)
	Stroke	1.06	(0.67–1.69)	1.00	(0.59–1.69)
	Heart disease	0.96	(0.46–2.00)	0.92	(0.42–2.03)
Chronic disease	No	1		1	
	Yes	0.81	(0.56–1.17)	0.81	(0.52–1.26)
Severity of hypertension	Mild	1		1	
	Moderate	1.63	(1.03–2.58)	1.43	(0.87–2.38)
	Severe	5.27	(2.90–9.58)	3.96	(2.06–7.61)
Initial dosage	5 mg	1		1	
	10 mg	1.10	(0.62–1.95)	1.22	(0.61–2.43)
	≥15 mg	4.36	(0.81–23.6)	3.46	(0.55–21.78)
Compliance (%)	<80	1		1	
	80–99	1.04	(0.60–1.80)	1.64	(0.84–3.19)
	100	1.01	(0.57–1.80)	1.42	(0.70–2.87)

TABLE 5. Continued

		Crude		Adjusted*	
		OR	95% CI	OR	95% CI
Change of medication	No	1		1	
	Yes	1.69	(0.88–3.24)	1.78	(0.79–4.04)
Concomitant medication	No	1		1	
	Yes	0.83	(0.56–1.21)	0.78	(0.50–1.25)
Adverse event	No	1		1	
	Yes	1.43	(0.77–2.68)	1.02	(0.47–2.23)

*based on unconditional logistic regression including age, sex, stress amount, previous antihypertensive medication and severity of hypertension.

요하다고 판단된다.

본 연구에서 혈압조절과 관련된 요인으로 항고혈압제 복용 미경험자, 스트레스가 적은 경우, 경증의 고혈압 등이 유의한 것으로 나타났다. 과거 항고혈압제 복용자가 새롭게 항고혈압제를 복용하는 환자보다 혈압이 조절되지 않을 가능성이 1.7배나 높은 것으로 나타났다. 이는 2003년부터 JNC-713에 의한 혈압의 기준과 치료의 기준이 더욱 강화됨으로 인해 의사들의 치료행태의 변화에 따른 요인이 있을 수 있고, 근자에 고혈압 환자에서 적절한 혈압조절에 대한 중요성이 점차 강조되어 환자들의 인식 및 항고혈압제 복용 순응도가 과거 보다 개선되었기 때문에 나타나는 환자 측 요인에 의한 것도 가능하다고 추정된다.

스트레스가 적은 경우 혈압조절이 더 잘되는 것으로 나타났는데, 이는 스트레스가 직접적으로 혈압을 높이거나 스트레스로 인해 순응도가 낮아졌기 때문으로 추정된다. 스트레스에 대한 치료와 보완요법으로 혈압조절이 효과적이었는 Patil 등¹⁴⁾의 보고가 이를 뒷받침한다고 하겠다.

1단계 경증 고혈압에 비해 2단계 중등증 고혈압에서 혈압이 조절되지 않을 가능성이 1.4배, 3단계 중증 고혈압에서는 4.0배나 높은 것으로 나타났다. 이는 JNC-7 이전의 지침에서는 단독요법에 의한 치료 후 혈압이 적절히 조절이 되지 않으면 제2의 항고혈압제를 추가하는 치료지침에서 야기될 수 있는 현상으로 나타날 수 있다. 따라서 2단계 이상 고혈압에서는 JNC-7에 근거하여 2가지 이상의 항고혈압제를 처음부터 투여하게 되면 혈압이 적절히 조절되는 환자의 비율이 늘어날 것으로 추정된다.

본 연구에서 나트륨 배설량과 혈압조절 상태와의 관계를 분석한 결과, 혈압 조절군과 비조절군 간에 나트륨 배설량에 있어서 차이가 없었고, 나트륨 배설량의 분포 역시 혈압조절과 관련성이 없는 것으로 나타났다($p>0.05$). 이는 외국의 대단위 전향적코호트 연구에서 염분섭취와 뇌졸중 등의 심혈관질환과 관련성이 없는 것으로 나타난 것과 일치하는 결과이다.^{15,16)} 또한 본태성 고혈압에 있어서 심혈관질환에 대

한 위험요인으로 염분의 섭취량 보다는 염분에 대한 감수성(sodium sensitivity)이 독립적인 위험요인이라고 주장한 Morimoto 등¹⁷⁾의 보고와도 같은 맥락이라고 판단된다.

항고혈압제 복용하는 환자에서 혈압 조절률에 있어서 성별차이가 있다는 것은 이미 잘 알려져 있다.¹⁸⁾ 즉 여성에서 일반적으로 혈압 조절률이 높은 것으로 나타나는데,¹⁹⁾ 본 연구에서는 성별에 따른 차이가 없었다($p>0.05$). 또한 외국의 경우 기혼자,¹⁹⁾ 학력이나 경제상태가 높은수록²⁰⁾ 혈압 조절률이 높은 것으로 보고되었는데, 본 연구에서는 차이가 없는 것으로 나타났다($p>0.05$). 이와 같이 상이한 결과는 본 연구의 대상자가 병원에 방문중인 환자이어서 전반적인 순응도가 높았고, 연구자들이 시판후조사를 시행하며 전향적인 추적관리를 하면서 전반적인 혈압 조절률이 향상되었기 때문으로 추정된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 유해사례에 대한 인과관계 평가를 연구자의 주관적 판단에 의존하여 객관성에 대한 의문이 제기될 수 있다는 것과 둘째, 유효성 평가의 경우 추적 6개월 시점에서 측정된 혈압을 기준으로 하여 생물학적 변이나 측정오류에 의한 분류 비뚤림을 배제할 수 없다는 것이다. 전자의 경우 본 연구진은 이미 10년 이상 시판 후 조사를 수행하여 약물유해반응의 인과관계 평가에 대해서는 전문가 수준으로 인정받고 있으며, 연구개시 이전에 연구자 회의를 통해 연구자들 간에 표준화도 이루어져 있어서 별 문제가 없을 것으로 판단된다. 후자의 경우 유효성 평가에서 나타날 수 있는 분류 비뚤림이 일정한 방향으로 치우침이 없이 발생하기 때문에 혈압조절률을 평가하는 데 별 문제가 없을 것으로 판단되며, 혈압조절과 관련된 요인을 규명하는데 있어서는 분류 비뚤림이 있다면 일반적으로 검증력이 낮아지는 방향으로 작용하므로 유의성이 있게 나타난 변수는 별 영향을 받지 않았을 것으로 추정된다. 다만 일부 경계치 유의성이 있는 변수의 경우, 관련이 없는 것으로 나타날 비뚤림을 완전히 배제할 수는 없으나 그 가능성은 낮을 것으로 추정된다.

결 론

일차의료에 내원한 고혈압 환자에서 실니디핀 투여 후 6개월의 추적기간 동안 유해사례의 발생률은 9.0%였으며, 주로 혈관확장과 관련된 증상이 대부분을 차지하였으나 하지부종은 발생하지 않았다. 투약 6개월 시점에서 혈압이 140/90 미만으로 조절되는 비율은 56.6%였으며, 이와 관련된 요인으로 항고혈압제 복용 미경험자, 스트레스가 적은 경우, 경증의 고혈압 등이 유의한 것으로 나타났다. 이상의 결과를 토대로 고혈압환자에서 칼슘차단제를 처방하는 경우 항고혈압제 복용력이 있거나, 스트레스가 많거나, 2단계 이상의 고혈압 환자에서는 적절한 혈압조절을 위해서 보다 철저히 추적관리할 것을 권장한다.

중심 단어: 고혈압 · 실니디핀 · 안전성 · 유효성.

■ Acknowledgments

본 연구는 보령제약의 시판 후 조사 연구비로 이루어졌음.

REFERENCES

- Kim YS, Park HS, Sunwoo S, Byeon JJ, Song YM, Song YM, Seo HG, Kim CH, Cheon KS, Yoo SM, Lee JK. Korea Postmarketing Surveillance Research Group. Short-term safety and tolerability of antihypertensive agents in Korean patients: an observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9:603-9.
- Manolio TA, Cutler JA, Furberg CD, Psaty BM, Whelton PK, Applegate WB. Trends in pharmacologic management of hypertension in the United States. *Arch Intern Med* 1995;155:829-37.
- Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med* 2004;116:35-43.
- De Leeuw PW, Birkenhager WH. The effects of calcium channel blockers on cardiovascular outcomes: a review of randomised controlled trials. *Blood Pressure* 2002;11:71-8.
- Basile J. The role of existing and newer calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 2004;6:621-31.
- Fujita T, Ando K, Nishimura H, Ideura T, Yasuda G, Isshiki M, Takahashi K. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2007;72:1543-9.
- Epstein M. Role of a third generation calcium antagonist in the management of hypertension. *Drugs* 1999;57(suppl.1):1-10.
- Bae JM, Jeong EK, Yoo TW, Huh BY. A quick measurement of stress in outpatient clinic setting. *J Korean Acad Fam Med* 1992;13:809-20.
- Kim HJ, Paik HY, Lee SY, Shim JE, Kim YS. Salt usage behaviors are related to urinary sodium excretion in normotensive Korean adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16:122-8.
- Kim YS, Cho HJ, Choi HR, Seo HG, Yang YJ, Shin HC, Kim KS, Kim YJ, Cho KH, Lee SW, Jung SP, Lee JK, Ahn YO. 고혈압 환자에서 칼슘차단제의 부작용에 관한 시판후 조사. *Kor J Clin Pharmacol Ther* 1994;2:118-25.
- Katayama K, Nomura S, Ishikawa H, Murata T, Koyabu S, Nakano T. Comparison between valsartan and valsartan plus cilnidipine in type II diabetes with normo- and microalbuminuria. *Kidney Int* 2006;70:151-6.
- Brock GB, Lue TF. Drug-induced male sexual dysfunction. *Drug Saf* 1993;8:414-26.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil Suzanne, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- Patel C, Marmot M. Can general practitioners use training in relaxation and management of stress to reduce mild hypertension? *Br Med J* 1988;296:21-4.
- Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moitchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Nissinen A. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001;357:848-51.
- Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, Yano K. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 1985;16:390-6.
- Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;350:1734-7.
- 보건복지부. 국민건강영양조사 제3기(2005) 검진조사; 2006. p.48-9.
- He J, Muntner P, Chen J, Roccella EJ, Streiffer RH, Whelton PK. Factors associated with hypertension control in the general population of the United States. *Arch Intern Med* 2002;162:1051-8.
- Nieto FJ, Alonso J, Chambless LE, Zhong M, Ceraso M, Romm FJ, Cooper L, Folsom AR, Szklo M. Population awareness and control of hypertension and hypercholesterolemia: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 1995;155:677-84.