

# Amlodipine에 의한 하지부종 발생에 따른 약국 중재 사례

김영욱, 이정민, 정민경, 이모세\*

대한약사회 지역의약품안전센터

(2023년 10월 11일 접수 · 2023년 11월 1일 수정 · 2023년 11월 14일 승인)

## Amlodipine Induced Lower Extremity Edema Case and Community Pharmacist's Intervention

Young Wook Kim, Jung Min Lee, Min Kyung Jung, Mo Se Lee\*

Regional Pharmacovigilance Center, Korean Pharmaceutical Association, Seoul 06708, Republic of Korea

(Received October 11, 2023 · Revised November 1, 2023 · Accepted November 14, 2023)

### ABSTRACT

#### Keywords:

Amlodipine  
Calcium channel blocker (CCB)  
Peripheral edema  
Lower extremity edema  
Leg swelling  
Side effect

Amlodipine is an oral dihydropyridine calcium channel blocker (CCB). Amlodipine works by blocking the voltage-dependent L-type calcium channels, thereby inhibiting the initial influx of calcium. Amlodipine is used alone or together with other medicines to treat hypertension. High blood pressure adds to the workload of the heart and arteries. This can damage the blood vessels of the brain, heart, and kidneys, resulting in a stroke, heart failure, or kidney failure. High blood pressure may also increase the risk of heart attacks. Amlodipine is also used to relieve chronic stable angina or vasospastic angina (Prinzmetal's or variant angina). Amlodipine is the most commonly prescribed antihypertensive medication in Korea and has proven its efficacy and safety. But one of the most common amlodipine side effects is swelling in the legs (lower extremity edema), and this may be more likely if patients taking a higher dosage compared to a lower dosage. CCB-related edema is caused by preferential arteriolar or precapillary dilation without commensurate dilation in the venous or postcapillary circulation. We introduce a community pharmacist's intervention about patient complaining of leg swelling which was induced by amlodipine. An 80-year-old man suffered from unexplained severe lower extremity edema. He tried to treat his symptoms by taking new medicines and being examined by doctor, but the symptoms continued. After listening complaints and symptoms, his community pharmacist advised him to consult a doctor about the possibility of amlodipine induced leg swelling. Amlodipine was stopped on the next prescription, and the patient's symptoms were improved.

### 서론

말초부종은 amlodipine의 가장 흔한 이상반응으로 체액

저류와 관계 없는 발목과 다리 부종으로 나타나는 것이 그 특징이다. 복용 환자의 약 2~11%에서 발생하며 여성에서의 발생률이 더 높게 보고되었다(여성 약 15% vs 남성 약 6%).<sup>1)</sup> 말초부종은 환자의 일상 생활에 영향을 미치고 삶의 질을 감소시킬 수 있다.

\*Corresponding author: Mo Se Lee, Regional Pharmacovigilance Center, Korean Pharmaceutical Association 194, Hyoryeong-ro, Seocho-gu, Seoul 06708, Republic of Korea

Tel: +82-2-582-7896 Fax: +82-2-523-7788, iamosse@hotmail.com

임상 현장에서는 amlodipine 복용 환자가 약물 유발성 말초부종을 겪고 있으나 이를 인지하지 못한 채, 부종을 완화시키는 약물을 추가로 처방 받아 복용하는 경우가 종종 있다(prescription cascades, 처방연쇄). Amlodipine에 의한 말초부종은 매우 흔하게(>10%) 발생할 수 있는 이상반응이며 약물 중단 후 대체로 회복된다. 약사는 복약상담 시 이러한 사실을 환자가 인지하고 스스로 모니터링할 수 있도록 주의의를 기울일 필요가 있다.

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상반응 사례 중 원인불명의 심각한 하지부종을 겪고 있던 80세 남성이 약사의 중재로 약물 중단 후 증상에서 회복된 사례가 있었다. 약사의 적절한 중재에 의해 환자의 고통이 감소된 사례로서 이를 소개한다.

## 본 론

### Amlodipine 유발성 하지부종 사례

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 사례에 의하면 80세 남성이 약국을 방문하여 약사와 상담 중, 약사는 환자가 amlodipine을 매우 장기간 복용해 왔음을 알게 되었다. 환자는 해당 약국에 처음 방문하였으며 amlodipine 10 mg을 처방 받았고 해당 약물을 매우 오랫동안 복용해왔다고 했다. 최초 방문 시 환자의 처방 내역은 Table 1(p 10)과 같다.

약사는 환자의 연령 및 기저질환을 고려할 때 amlodipine 10 mg 복용에 의한 이상반응이 우려되어 관련 질문을 하였고 이를 통해 환자가 심각한 하지부종을 겪고 있음을 알게 되었다. 환자는 하지부종을 치료하고자 혈관 검사를 비롯한 여러 종류의 검사를 수 차례 진행하였으나 이유를 알 수 없었으며, 하지부종을 완화하기 위한 약물을 복용하기도 하였으나 효과가 없었다고 한다.

약사는 환자에게 약물에 의한 하지부종 발생 가능성에 대해 알리고 처방의에게 관련 내용에 대해 상담할 것을 권고하였다. 이후 처방에서 amlodipine이 삭제되었고 amlodipine

투여 중지 후 환자의 하지부종은 약 2달에 걸쳐 서서히 가라앉았으며 3달째에는 완전히 회복되었다. 환자의 amlodipine 복용량은 5 mg로 조정되었으며 환자의 혈압은 특별한 이상 반응 없이 잘 조절되었다.

### Amlodipine의 특징

Amlodipine은 경구용 dihydropyridine계 calcium channel blocker(이하 CCB)로서 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증, 최근 혈관조영술로 관상동맥 심질환이 확인된 환자 중 심부전이 없거나, 심박출량이 40% 미만인 환자의 협심증으로 인한 입원의 위험성 감소, 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소에 효과·효과를 가진다. 성인 환자에게 1일 1회 5 mg을 경구투여하며 환자에 따라 1일 최고 10 mg까지 증량할 수 있다. 소아(만 6~17세)에게는 1일 1회 2.5~5 mg을 투여한다.<sup>2)</sup> Amlodipine은 칼슘 이온이 탈분극 되어 있는 동안 혈관 평활근 및 심근의 느린 채널 또는 select voltage-sensitive areas로 유입되는 것을 억제하여 관상동맥 혈관 평활근을 이완시키고 혈관경련성 협심증 환자에서 심근 산소 운반을 증가시킨다. Amlodipine은 혈관 평활근에 직접적으로 작용하여 말초 동맥 이완을 야기하고 말초 혈관 저항성 및 혈압을 감소시킨다.<sup>3)</sup> Amlodipine은 전압 의존성 L형 칼슘 채널을 차단하여 칼슘의 초기 유입을 억제하는데 nifedipine 등 dihydropyridine 계열의 다른 약물과 비교했을 때 반감기가 30~50시간으로 가장 길어 1일 1회 투여가 가능하다는 장점이 있다.

일반적으로 혈관의 평활근 수축은 칼슘이 전압 의존성 L형 칼슘 채널을 통해 세포로 들어갈 때 시작된다. 칼슘은 세포 내 calmodulin에 결합하며 calmodulin은 myosin light-chain kinase(MLCK)에 결합하고 이를 활성화시킨다. 그 결과 근육 및 혈관의 수축이 발생한다. 혈관 평활근의 수축은 칼슘에 의해 유발된 sarcoplasmic reticulum으로부터의 칼슘 방출에 의해 더욱 증폭된다. 이러한 일련의 작용은 혈관의 단

Table 1. Prescription drug list

Suspected drug	Amlodipine camsylate 7.841 mg (amlodipine 5 mg)
Concomitant drug	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Amlodipine camsylate 7.84 mg (amlodipine 5 mg) · losartan potassium 100 mg</li> <li>● Rosuvastatin calcium 10.4 mg (rosuvastatin 10 mg) combination</li> <li>● Metformin hydrochloride 1,000 mg · sitagliptin phosphate hydrate 128.5 mg combination</li> <li>● Sarpogrelate hydrochloride 300 mg</li> <li>● Glimepiride 4 mg</li> <li>● Pioglitazone hydrochloride 16.53 mg (pioglitazone 15 mg)</li> </ul>

[출처: 대한약사회 지역의약품안전센터 부작용 보고 프로그램]

면적을 감소시키며 혈관 저항 및 혈압 증가로 이어진다. Amlodipine은 전압 의존성 L형 칼슘 채널을 차단하여 칼슘의 초기 유입을 억제한다. 세포 내 칼슘이 감소하면 혈관의 평활근 수축력이 감소하고 평활근 이완이 증가하며 결과적으로 혈관이 확장된다. 또한 amlodipine은 고혈압 환자의 혈관 내피 기능을 향상시킬 수 있다.

Amlodipine의 주요 부작용은 말초부종, 심부전, 폐부전, 홍조, 현기증, 두통, 졸음, 피부 발진, 메스꺼움, 복통, 변비 등이 있다. 특히 말초부종은 새로운 의학적 상태로 오인되어 결과적으로 이 부종을 치료하기 위해 이노제가 처방되는 경우가 있다.<sup>4)</sup>

### Amlodipine 유발성 말초부종

혈관 확장성 부종은 항고혈압제를 사용하는 고혈압 환자에서 자주 발생하는 부작용으로 주로 amlodipine과 nifedipine이 혈관 확장성 부종과 관련된 일반적인 약물이다. CCB를 단독으로 사용하는 경우 말초부종의 상당한 위험이 있으며 이는 약물 중단에 가장 흔한 원인이다. 말초부종은 용량 의존적 부작용이므로 이를 최소화하기 위해서는 고용량 단독 요법보다 저용량, 병용요법 치료가 선호된다. 특히 여성, 노인 환자, 심부전 환자, 직립 자세 및 습한 환경에 있는 환자에서 발목부종이 주로 나타났다.

CCB 관련 부종은 임상에서 아주 흔히 나타난다. CCB는 세동맥 및 모세혈관이전세동맥의 저항을 감소시키고 혈관을 확장하지만 정맥 또는 모세혈관 및 모세혈관이후세정맥 순환에서는 혈관을 확장하지 않기 때문에 부종이 유발된다. 저항성의 부적절한 변화에 의해 모세혈관 순환에 있어 정수압이 증가하고 체액이 간질구간으로 유입되기 때문이다.

CCB로 인한 부종이 발생하면 증상이 자연적으로 사라지기까지는 오랜 시간이 걸릴 수 있다. 이 때에는 CCB의 계열 변경, 용량 감소, nitrate와 같은 혈관확장제 투여, angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI) 및 angiotensin II receptor blocker(ARB) 추가 등을 통해 증상을 완화시킬 수 있다. 이노제는 부종 상태에 일시적으로 긍정적인 변화를 가져올 수 있으나 장기적으로 혈장량을 감소시킬 수 있으며 근본적인 원인 제거에 도움이 되지 않으므로 추천하지 않는다. 환자의 서 있는 시간을 제한하거나 압박 스타킹을 사용하는 것도 도움이 되는 보조 요법이다. CCB 복용을 중단하거나 대체 가능한 항고혈압 약물로 변경한다면 부종은 해소될 것이다.<sup>5,6)</sup>

### 결론

최근 약제에서는 다제약물(polypharmacy) 처방 및 복용

의 문제점과 관리 필요성에 대한 관심이 증가하고 있으며 이를 관리하기 위한 사업이 시행되고 있다. 부적절한 처방연쇄(prescription cascades)는 다제약물의 원인이 될 수 있는데, 처방연쇄란 약물의 이상반응을 알아채지 못하고 새로운 질병으로 잘못 진단하여 약을 추가하는 경우를 의미한다.<sup>7)</sup>

실제로 amlodipine 복용 후 발생한 말초부종을 치료하기 위해 이노제가 추가되는 사례들이 있다. 캐나다에서 이루어진 한 연구에서는 5년 동안 고혈압 치료제를 복용한 경험이 있는 66세 이상의 환자를 대상으로 CCB에 새롭게 노출된 환자 41,086명과 다른 계열의 고혈압 치료제에 노출된 환자 66,494명을 비교하였다. 이때 CCB를 새로 조제 받은 그룹에서 조제 후 90일 째에 loop 이노제 추가 처방률이 유의하게 높은 것으로 나타났으며(1.4% vs 0.7%,  $p<.001$ ) 그 차이는 시간이 지남에 따라 다소 완화되었다. 이러한 결과는 CCB에 의한 말초부종이 새로운 의학적인 상태로 잘못 해석되어 부종을 치료하기 위해 이노제가 추가된 처방연쇄에 의한 것으로 생각된다.<sup>8)</sup> 처방연쇄는 불필요한 약물 추가에 의해 환자의 건강 상태를 더욱 악화시키거나 부작용을 발생시킬 수 있으며 비용 측면에서도 비합리적이다.<sup>9)</sup>

앞서 소개한 사례의 환자 역시 처방연쇄에 의해 부종을 완화하기 위한 약물을 복용한 이력이 있으나, 그 효과는 없었다. 해당 사례의 약사는 적절한 상담과 중재를 통해 환자의 불편을 감소시켰으며 환자가 보다 원활한 치료를 받는 데에 도움이 되었다. 약사는 약물 이상반응에 대해 인지하고 모니터링할 필요가 있으며 이를 통해 환자의 불필요한 약물 추가 복용을 예방하고 약물 이상반응에 의한 불편을 감소시키는 데에 기여할 수 있다.

### 참고문헌

- 1) “Amlodipine”, Lexicomp®, last modified Oct 13, 2023, accessed Oct 16, 2023, [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat\\_f/4669773?cesid=3s2GsKPzMiK&searchUrl=%2F%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Damlodipine%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Damlodipine](https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4669773?cesid=3s2GsKPzMiK&searchUrl=%2F%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Damlodipine%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Damlodipine)
- 2) “노바스크정 5 mg”, 약학정보원, 2023년 9월 11일 접속, [https://www.health.kr/searchDrug/result\\_drug.asp?drug\\_cd=A11ABBBBB0949](https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=A11ABBBBB0949)
- 3) “성분 상세정보: 암로디핀베실산염”, 약학정보원, 2023년 9월 11일 접속, [https://www.health.kr/searchIngredient/detail.asp?ingd\\_code=I004212](https://www.health.kr/searchIngredient/detail.asp?ingd_code=I004212)
- 4) Bulsara KG, Cassagnol M. Amlodipine. [Updated 2023 Jan 22]. In: Statpearls [Internet]. Treasure island (FL): statPearls publishing; 2023 Jan-.

- 5) Khadka S, Joshi R, Shrestha DB, Shah D, Bhandari N, Maharjan M, & Sthapit S. Amlodipine-induced pedal edema and its relation to other variables in patients at a tertiary level hospital of kathmandu, Nepal. *The journal of pharmacy technology : jPT : official publication of the association of pharmacy technicians* 2019;35(2):51-55.
- 6) Sica D. Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved?. *J clin hypertens (Greenwich)* 2003;Jul-Aug;5(4):291-4, 297.
- 7) 건강보험심사평가원. 노인의 부적절한 다약제 사용 관리 기준 마련. 강원: 건강보험심사평가원 심사평가연구소, 2022; 14.
- 8) Savage RD, Visentin JD, Bronskill SE, Wang X, Gruneir A, Giannakeas V, Guan J, Lam K, Luke MI, Read SH, Stall NM, Wu W, Zhu L, Rochon PA & McCarthy LM. Evaluation of a common prescribing cascade of calcium channel blockers and diuretics in older adults with hypertension. *JAMA internal medicine*, 2020;180(5), 643-651.
- 9) Ponte ML, Wachs L, Wachs A & Serra HA. Prescribing cascade. A proposed new way to evaluate it. *Prescripción en cascada. Una nueva propuesta para evaluarla. Medicina*, 2017;77(1), 13-16.