

| 특집 |

Drug-induced gastrointestinal disorders

... 해외 의약품 안전성 정보 ...

미국 FDA 부신피질호르몬제 경막 외 주사의 심각한 이상반응 위험성 경고

미국 FDA는 부신피질호르몬(methylprednisolone, hydrocortisone, triamcinolone, betamethasone, dexamethasone)의 척추 경막 외 주사 시 시력 상실, 뇌졸중, 마비, 사망 등과 같은 드물지만 심각한 이상반응이 발생할 수 있음을 경고하였다. 경막 외 부신피질호르몬 주사를 받아야 하는 환자는 사전에 의료진과 주사의 유익성 및 위험성에 대하여 논의를 하도록 하였다. 부신피질호르몬 주사는 종창 또는 염증을 감소시키기 위한 목적으로 널리 사용되고 있으며, 부신피질호르몬제의 척추 경막 외 주사는 목, 허리통증, 상·하지의 방사통 치료 목적으로 이용되어 왔다. 그러나 부신피질호르몬제의 경막 외 주사에 대한 안전성과 유효성은 아직 확립되어 있지 않으며, 미 FDA는 경막 외 주사요법을 승인하지 않은 상태이다. 의료진 간에 부신피질호르몬의 경막 외 투여에 대한 심각한 신경학적 이상반응 위험에 대한 우려가 높아지면서 FDA Adverse Event Reporting System(FAERS) 정보와 문헌 검토를 통해 관련 사항을 조사하였고 그 결과, FDA는 경막 외 주사에 의한 심각한 이상반응에 대한 정보를 제품설명서에 포함하도록 하였다.

- FDA, 23/April/2014 -

Domperidone 함유 제제의 제한적 사용 권고

EU 회원국을 대표하는 의약품 규제 기관인 CMDh(The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human)는 EMA의 PRAC(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)의 권고에 따라 돔페리돈을 포함하는 약품의 사용을 오심과 구토의 치료 목적으로만 제한할 것을 결정하였다. 동일 성분의 주사제의 경우 1985년 시장에서 철수되었고 제품 설명서에 QT 간격 연장 및 부정맥 등과 관련한 내용을 반영하였으나 돔페리돈 사용과 관련된 심장 관련 부작용이 지속적으로 보고되어 추가적인 평가가 시행되었다. 그 결과, 돔페리돈 사용으로 QT 간격 연장, torsade de pointes, 심실부정맥 또는 심정지 등의 위험이 약간 증가한 것으로 밝혀졌으며 이는 60세 이상, 하루에 30 mg을 초과하여 투여 받은 성인과, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 다른 약물이나 CYP3A4 저해제와 병용한 경우 그 위험이 증가하였다. 연구 결과를 토대로 돔페리돈은 오심과 구토 치료에 한하여 성인 또는 체중 35 kg 이상의 청소년에 10 mg을 하루 세 번까지 투여할 것을 권고하였다. 소아나 35 kg 미만의 청소년에 사용되도록 허가된 제형의 경우 0.25 mg/kg 을 하루 세 번 투여하도록 권고하였으며 투여 기간은 일주일 넘지 말도록 하였다. 또한 돔페리돈을 오심, 구토 이외에 고창 또는 속쓰림의 치료 목적이나 중등도~중증의 간장에 환자 및 심기능 이상자에서는 사용하지 말도록 하였고 이러한 내용을 제품설명서에 반영하도록 하였다.

- EMA, 25/April/2014 -

아주대병원 지역의약품안전센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- Drug-induced gastrointestinal disorders 2~3면
- 지역의약품안전센터 소식 4면



한국의약품안전관리원
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR

왕의 귀환

옛날에 TZD 왕국에 '로지글리타존'이란 왕이 있었어요. 사방사방 왜 잘 나간대규!



그런데 일부 백성들이 심혈관질환으로 죽었고, 일부 사람들은 왕을 쫓아내야 한다고 한목소리를 냈고, TZD 왕국은 황폐화 되었지요.

두고보라규!



I'll be back!

왕의 무지를 믿는 사람들은 명백한 증거가 없음을 주장했고, 왕은 결국 다시 컴백하게 되었습니다.

파이야!

명예회복을 하리다!



힘이어 쫓아라!

'왕의 귀환'의 결말은 당신 손에 있소이다!!



전하진(아주대병원)

※ADR : Adverse Drug Reaction



TZD계열의 당뇨병 치료제로 심혈관계 부작용 이슈에 휘말려, 2010년 사실상 퇴출되었다가 지난해 미국 FDA가 안전성을 재검토, 사용제한 철회를 권고한 약물은 무엇일까요?

- ① 피오글리타존 ② 로베글리타존 ③ 인슐린 ④ 로지글리타존

* 정답을 아시는 분은 adr@ajou.ac.kr 로 보내주세요. 추첨을 통하여 소정의 상품을 드립니다.

Drug-induced gastrointestinal disorders

삼성서울병원 알레르기내과 이 병 재

상부 위장관은 입(mouth), 인두(pharynx), 식도(esophagus), 위(stomach)로 구성되어 있다. 약물에 의한 상부 위장관 궤양은 어느 부위에서나 발생할 수 있지만 주로 식도와 위에 발생한다. 약물에 의한 상부 위장관의 점막손상은 내시경으로 확인이 가능하며, 위험 인자를 파악하면 합병증을 최소화할 수 있다.

원인약물(Causative Agents)

상부 위장관 중 식도 점막은 여러 약물을 투여할 때 직접적인 점막 손상을 받기 쉬우며 식도천공이 보고된 약물에는 valproic acid, aspirin-caffeine products, 서방형 ferrous sulfate가 있다. 항응고약물과 항혈소판약물도 출혈의 위험을 증가시키지만, 상부 위장관 궤양의 주원인 약물은 아니다.

Table 1. Agents Implicated in Drug-Induced Upper Gastrointestinal Ulceration

*NK : not known

Drug	Incidence (%)	Drug	Incidence (%)	Drug	Incidence (%)
Nonselective NSAIDs	10~25	Bisphosphonates (oral)	0.2~0.4	SSRIs	NK
Aspirin	10~15	Ascorbic acid	NK	Sulfasalazine	NK
Potassium chloride	8~19	Clindamycin	NK	Tetracyclines	NK
Selective COX-2 NSAIDs	5~8	Clopidogrel	NK	Valproic acid	NK
Ferrous sulfate	5	Erythromycin	NK		
Corticosteroids	0.4	Quinidine	NK		

역학(Epidemiology)

궤양이 발생하였어도 증상이 최소 양상으로 나타나거나 무증상인 경우도 있어 정확한 유병률을 파악하는 것은 어렵다. 일반적으로 상부 위장관 궤양을 가장 많이 일으키는 약물은 NSAIDs이다. NSAIDs를 복용하는 환자에서 발생 가능한 심각한 위장관 합병증은 출혈, 협착, 천공이다. 류마티스성 관절염 환자에서 NSAIDs 복용에 따른 상부 위장관 궤양으로 인한 입원율은 매년 2.2%에 이른다. NSAIDs를 복용하는 환자의 상부 위장관 출혈의 위험도는 원인 약물의 병용 시 더욱 증가한다. NSAIDs 복용 환자가 저용량 aspirin (<325 mg/day)을 병용할 경우 출혈 위험은 12배까지 증가한다. Corticosteroids와 SSRIs도 단독 사용 시에는 유병률이 비교적 낮지만, NSAIDs와 병용 시에는 상당히 증가하여 NSAIDs와 병용 시 SSRIs에 의한 출혈 위험은 3.6배 증가한다. NSAIDs 중에서는 ibuprofen (<1,200 mg/day)이 궤양을 가장 적게 일으키는 것으로 보고되어 있으며, selective COX-2 inhibitors도 5~8% 정도로 낮은 편이다. NSAIDs와 aspirin에 의한 위장관 손상은 식도와 멀리 떨어진 부위에 발생하는 것이 일반적이지만, 식도에도 손상을 끼칠 수 있다. 식도 손상을 일으키는 약물에 관한 연구 결과, aspirin을 포함한 NSAIDs (40%), tetracyclines (22%), potassium chloride (10%), bisphosphonates (9%) 순서로 나타났으며, 기타 약물로는 항균제, quinidine, ascorbic acid가 보고되었다.

발현기전(Mechanisms)

약물에 의한 상부 위장관 궤양은 단순한 위장관의 직접적인 자극(irritation)에서부터 점막세포와 prostaglandin(PG)억제의 복잡한 상호작용까지 다양한 기전에 의해 발생된다. 궤양은 약물이 위장관에 직접적으로 접촉되지 않아도 발생할 수 있으므로, 약물 투여경로와는 무관하다. 원인 약물에 따라 추정되는 발현기전은 Table 2와 같다.

Table 2. Mechanisms of Drug-Induced Upper Gastrointestinal Ulceration

Mechanism	Drugs
Direct irritant	Bisphosphonates (oral), Clindamycin, Erythromycin, Ferrous sulfate, NSAIDs, Potassium chloride, Tetracyclines
COX inhibition	Aspirin, NSAIDs
Platelet effects	Clopidogrel, SSRIs
Impair mucosal healing	Corticosteroids

● COX inhibition

Aspirin과 NSAIDs는 prostaglandin을 합성하는 cyclooxygenase (COX)를 억제함으로써 위장관 궤양을 일으킨다. COX 효소에는 COX-1과 COX-2가 있으며, COX-1은 위(stomach)에 주로 존재하는 효소로서 상대적으로 COX-2를 억제하는 NSAIDs는 COX-1을 억제하는 NSAIDs보다 위장관 유해반응이 더 적다. 그러나 COX-2 inhibitors의 장기간 사용은 심혈관 독성 때문에 제한되며, salsalate와 같은 nonacetylatedsalicylates는 COX의 약한 억제제이므로 위장관 손상도 적다.

● H.pylori와의 관계

NSAIDs를 복용한지 얼마 안된 환자들은 H.pylori 음성일 경우 궤양 발생률도 더 낮고, 궤양과 관련된 합병증도 더 적다. 그러나, 궤양이 치유된 환자가 장기간 NSAIDs를 복용할 경우, 만일 H.pylori 양성이라면 재발률이 더 높다는 결과가 있다. 궤양의 발현기전은 밝혀지지 않았으며, H.pylori는 궤양 발생의 위험인자로 보이지 않는다.

● Corticosteroids

명확한 기전은 밝혀지지 않았지만, 상피 재생을 감소시킴으로써 점막 치유(mucosal healing)를 방해하는 것으로 보인다. Corticosteroids는 상부 위장관보다는 하부 위장관에 더 큰 위험을 미치는 것으로 추정되며, 여러 연구가 진행되었지만 실제 위험도는 아직 파악되지 않았다.

● Pill-induced esophagitis

캡슐 또는 정제가 적절한 시간 내에 식도로부터 이동하지 않을 때, 궤양이 발생할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 끈적하기 때문에 물을 충분히 마셔야 하며, 정제는 삼키기가 어렵거나 코팅재질이 점막을 자극할 수 있다. 또한 pH와 약물농도도 유발인자가 될 수 있다. Pill-induced esophagitis는 일반적으로 alendronate와 같은 bisphosphonate 계열의 약물 복용 시 발생하며, potassium chloride는 고농도 염 때문에 식도 또는 위의 국소부위에 자극을 준다. 마이크로 캡슐보다 서방형, wax matrix 제형이 손상을 더 일으키며 대부분 식도 손상은 약물 노출이 길어질수록 위험이 증가한다.

● 기타

Sodium polystyrene을 복용하는 환자는 sorbitol의 삼투압 부하로 인한 혈관 지름길(vascular shunt)이 발생하여 허혈성 괴사를 초래할 수 있다. 출혈 경향이 있었던 환자에게 clopidogrel을 사용할 경우 항혈소판 효과 때문에 재출혈을 초래할 수 있다. 또한 SSRIs가 혈소판의 serotonin을 감소시키고 혈소판 응집을 방해하기 때문에 위장관 출혈의 위험을 증가시킨다는 근거가 여러 연구에서 밝혀졌으며, NSAIDs 또는 저용량 aspirin과 병용시 위험은 더 증가한다.

○ 예방

Table 3. Approaches to Help Prevent Drug-Induced Upper Gastrointestinal Ulceration

Aspirin	- 최소 용량 사용 - 궤양을 유발하는 다른 약물의 병용투여를 피함.	Potassium chloride	- 마이크로 캡슐 제형 선호 - 서방형, Wax-matrix 제형의 사용을 피함.
Bisphosphonates	- 다량의 물과 함께 복용 - 약물 복용 후 최소 30분간 앉은 자세 유지	SSRIs	- 다른 계열의 항우울제를 사용 - 가능하다면 NSAIDs와의 병용을 피함.
Corticosteroids	- 가능할 경우 NSAIDs 또는 aspirin과의 병용투여를 피함.	Tetracyclines	- 캡슐보다는 정제를 사용
NSAIDs	- 최소 용량 사용 - NSAIDs 중 궤양 유발 위험이 낮은 약물의 사용 - Proton pump inhibitor 또는 misoprostol을 함께 복용 - 궤양을 유발하는 다른 약물의 병용투여를 피함. - H.pylori 치료		



○ 치료

약물에 의한 상부 위장관 궤양을 관리하는 첫 번째 단계는 해당 약물이 필요한지 여부를 다시 한번 고려하는 것이다. 대체 약물로 변경하는 것이 바람직하지만, 이것이 불가능하다면 최소 용량을 사용하도록 한다. 내시경으로 위궤양을 확진했다면, PPI 등의 위산 분비억제 치료를 시작한다. Pill-induced esophagitis 치료는 대부분 보조요법으로 가능하며, 부가적으로 위산분비억제 치료를 시행 할 수 있다. 일반적으로 약물을 중단한지 2~6일 후면 증상이 사라지며, 통증을 경감시키기 위해 제산제를 복용할 수 있다. 가장 좋은 방법은 위장관 궤양 유발 약제의 복용을 중단하는 것이다. 만일 위식도 역류 증상이 있다면 역류된 물질이 식도염을 더 악화시킬 수 있으므로, 위산분비억제제(예, PPI) 치료를 시작하는 것이 바람직하다. 일부 환자들은 산성음료, 술 등의 음식을 피하는 것도 도움이 된다.

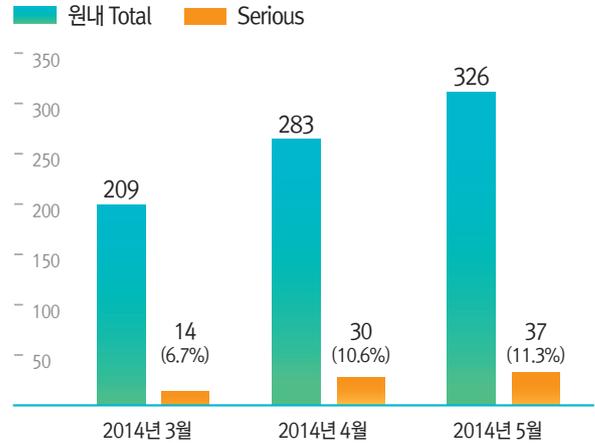
앞서 언급한 바와 같이 aspirin이나 NSAIDs를 복용하는 환자가 위장관 궤양을 유발하는 다른 약제를 병용할 때 특히 위험이 증가한다. NSAIDs 중 여러 가지 약물이 일반의약품으로 쉽게 구입할 수 있어, 환자의 교육이 중요하다. NSAIDs를 복용할 때에는 지시된 사용기간동안 권장용량을 복용해야 한다. 만약 만성적인 복용이 필요한 경우, 궤양 발현 증상에 대한 정기적인 교육을 통해 상기시키고, 환자들이 오심, 복통, 혈변 등 모든 부작용을 보고하도록 교육한다.

○ Reference

• James E. Tisdale, et al : Drug-Induced Diseases, American Society of Health-System Pharmacists (2010).

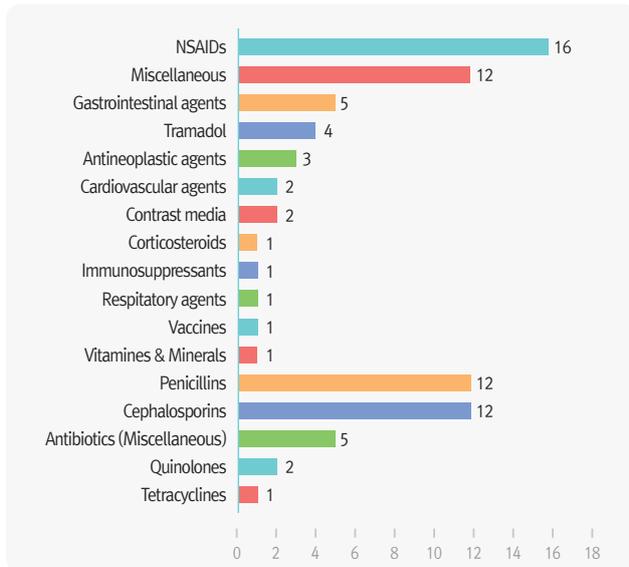
아주대학교병원 지역의약품안전센터 보고현황 및 분석 (2014. 3. 1 ~ 2014. 5. 31)

지난 3개월 간 원내 OCS를 통해 보고된 ADR은 총 818건이었다. 여러차례의 홍보활동을 통해 보고건수가 점차 늘어나고 있는 점은 고무적이라 할 수 있겠다. 그 중 중대한 유해사례로 평가된 케이스는 81건으로, 전체 건수의 10%정도였고 원인약물로는 NSAIDs와 항생제가 높은 비율을 차지하고 있으며, 비타민 및 무기질 성분의 약물로 인해 SAE가 발생한 것은 특이한 점으로 생각된다. 유해사례로는 anaphylaxis와 이에 수반된 발진이나 두드러기, 또는 SCAR 같은 피부반응이 가장 많았으며, 실신, 저혈압 등의 전신반응도 높게 나타났다.

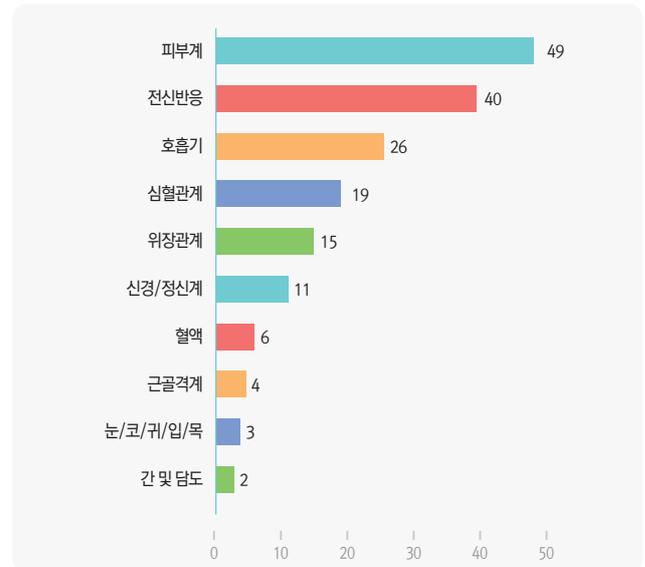


중대한 유해사례(SAE) 현황

• 의약품제별



• 유해반응별(중복보고 포함)



5월 우수 보고자

2014년 5월 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 약물유해반응 보고자 중 산부인과 양정인, 내과 이소희, 내과 서지연 선생님께서 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 하람비노기과 안병철 선생님께서 우수 보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2014. 6. 16

E-mail adr@ajou.ac.kr

http://www.ajoumc.or.kr

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역의약품안전센터

443-380 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동) 아주대학교병원 지역약품감시센터

편집인 | 이영희, 견진욱, 이주현, 전하진, 김셋별, 김세희, 진순경

* 본 소식지는 2014년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.