

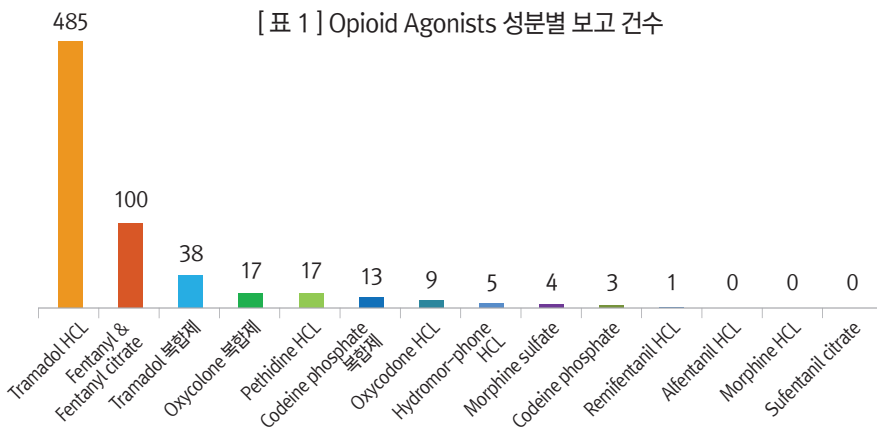
Opioiod Agonists 에서 발생한 Adverse Drug Reaction 고찰

아주대학교병원 약제팀 이영희

아편계 진통제(Opioiod Analgesics 혹은 Narcotic Analgesics)는 암성통증을 비롯한 급성통증에 널리 사용되고 있으며, 중등도 통증에서 매우 심한 통증까지 약품의 특성에 따라 사용되고 있다. 아편계 약물은 대뇌피질(또는 시상, 척수)에 있는 특정 수용체에 작용하여 진통효과를 나타내며 현재까지 4종류의 Opioiod 수용체가 밝혀졌다. 또한 수용체에 대한 반응에 따라 Agonists, Mixed agonists/antagonists, Antagonists로 분류된다.

Opioiod Analgesics는 현재 사용중인 진통제 중 진통효과가 가장 우수하나 내성발현, 중단 시 금단증상, 효과 및 부작용의 개인별 차이가 큰 점등을 고려하여 사용에 주의를 기울여야 한다. 이에 2014년 1월부터 12월까지 Morphine계를 포함하여 현재 아주대학교병원에서 사용되고 있는 14개 성분(복합제 포함)의 Opioiod Agonists에 대한 약물이상반응을 분석하였다.

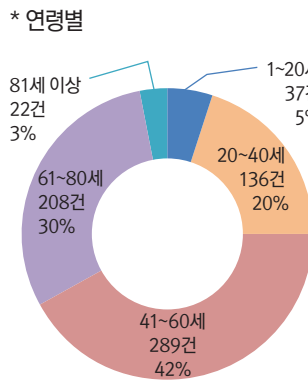
1. 2014년 Opioiod Agonists 성분별 보고 건수 (총 692건)



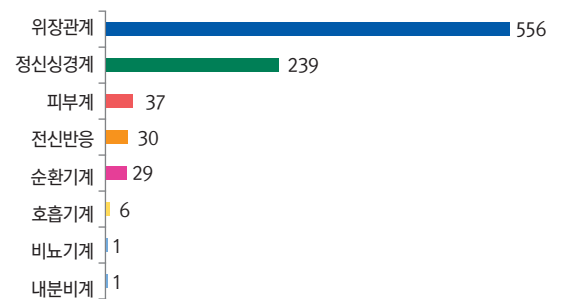
2014년 1월부터 12월까지 지역의약품안전센터로 보고된 약물이상반응은 총 3,894건이었으며, 그 중 약 17.8%에 해당하는 692건이 Opioiod agonists에 의한 것이었다 [표 1]. 각 성분별 1년 총 사용 건수(수량)가 집계되지 않아 사용량 대비 ADR 발생율을 비교하는 것은 불가능하나, 단순 보고 건수를 기준 시 Tramadol 성분이 전체의 75.6%로 가장 많았으며, Fentanyl 성분이 두번째로 많았다.

2. 보고된 Opioiod Agonists ADR 상세 분석

나타난 약물이상반응으로는 오심, 구토를 포함한 위장관계가 61.8% 이었으며, 어지러움, 식은땀 등의 정신신경계가 26.6%, 전신쇠약, 열감 등의 전신 반응과 순환기계 반응이 각 3.3%, 3.2%를 나타냈다. Opioiod agonists 중에서 마약으로 분류되어 있지 않은 Tramadol 단일제 및 복합제를 제외한 Narcotic agonists 성분에 대한 2차 분석에서는 총 255건의 이상반응이 나타났으며, 이 중 위장관계가 44.3%, 정신 신경계가 31.8%, 저혈압 및 흉부통증 등 순환기계가 4.3%로 전신적인 반응의 발현빈도가 보다 높게 나타났음을 알 수 있었다.



* 약물이상반응별 (총899건)



3. Serious ADR 분석

보고된 ADR 은 대부분은 Not serious로 평가되었으나, 2.0%인 14건이 Serious ADR로 평가되었고, 상세내역은 [표 2]와 같다. 특히 Pethidine 주사제의 경우에는 총 17건 중 4건(23.5%)에서 Serious ADR 반응이 나타났으며, 보다 자세한 내역을 [표 3]으로 정리하였다.

성분	ADR 보고 총 건수	Serious ADR 건수	Serious ADR 발생비율 (동일성분 총 ADR 건수 대비)
Fentanyl & Fentanyl citrate	100	2	2.0%
Morphine sulfate	4	1	25.0%
Oxycodone 복합제	17	1	5.9%
Pethidine HCL	17	4	23.5%
Tramadol HCL	485	6	1.2%

[표 2] Serious ADR 발생빈도

환자 구분	성별	나이	투여 경로	약물이상반응	인과성	환자의 경과
I	F	31	IV	다리떨림, 의식저하(실신)	Probable	자연회복
O	F	60	IV	실신, 느린맥	Probable	응급 처치 후 회복
I	M	56	IM	실신, 저혈압	Probable	응급 처치 후 회복
I	F	41	IM	혈압상승, 어지러움, 호흡곤란, 쓰러질 것 같은 느낌, 마비가 오는 듯한 느낌, 귀가 멍멍한 느낌	Probable	자연회복

[표 3] Meperidine induced Serious ADR

4. Meperidine induced Adverse Drug Reaction

Meperidine (Pethidine)은 Opioid Agonists 중 Morphine과 약리학적 작용은 유사하나, 화학적으로는 관련이 적은 Phentylpiperidine 유도체의 최초 합성제로 아직까지 임상적으로 많이 사용 되고 있으나 The American Pain Society (2008)와 The Institute for Safe Medication Practices (ISMP, 2007)에서는 진통제로 사용하지 말 것을 권고하고 있어 사용에 많은 주의가 필요한 약물이다.

(1) Meperidine (pethidine) 특징

Meperidine은 Morphine과 유사한 약리작용을 가지고 있으나 진정효과보다 불안 효과를 보이는 경향이 강하다. 항 Muscarine성 작용을 갖고 있어 부작용으로 구강건조와 시각 흔들림이 나타날 수 있으며 Morphine 보다 담도계의 압력증가가 약하여 변비 발생이 심하지 않다. 또한 자궁근에 대한 작용이 미약하고 작용시간이 짧으며 태반을 통과한 약품이 신생아에게 미치는 영향이 적기 때문에 분만시 진통제로도 사용이 가능하다. 경구, 피하, 근육 주사 후 약 10~15분 후에 효과가 나타나기 시작하여 약 1시간 후에 최고 혈중농도에 도달하며, 3~4시간 동안 효과가 지속된다. 체내 대사는 주로 간에서 가수분해되어 Meperidine acid (비활성)가 되거나, 일부는 N-demethyl화를 거쳐 Normeperidine (활성체)이 되어 소변으로 배설된다. Normeperidine은 Meperidine의 약 1/2의 진통효과가 있고, 2~3배의 CNS effect를 갖고 있어 경련 및 환각을 일으킬 수 있다. 따라서 반복 사용 시 부작용을 초래 할 수 있으므로 암성 통증 같은 만성통증에는 사용하지 않는다. FDA에서는 정상(신기능이 저하나 CNS 질환이 없는 자)환자의 급성 통증에 불가피하게 사용하게 될 경우, 48시간 이내에 1일 최대 600mg을 초과하지 않도록 권고하고 있으며, 정맥으로 주입 시 희석한 후 천천히 투여하도록 권고하고 있다. 우리나라 식약처 허가사항에도 피하 및 근육주사를 1차로 사용하도록 권고하고 있으며, 긴급을 요하는 경우에만 천천히 정맥주사 하도록 명시 되어 있다.

[표 4] Meperidine inj 의 약물 정보 비교

구분	FDA	MFDS
적응증	Moderate to severe pain. Adjunct to anesthesia and preoperative sedation. Off-label : Reduce postoperative shivering	1. 격렬한 통증의 완화, 진정, 진경 2. 마취전투약 3. 마취시의 보조 4. 무통분만
투여경로	IM, SC, or IV : IV push should be administered slowly using a diluted solution (권장희석농도 : 10 mg/ml)	근육, 피하, 정맥주사(천천히)
용법 용량 (성인)	1. Pain (analgesic) : IM, SC, 필요시 3~4시간 간격으로 50~150 mg 2. Postoperatively : IM, SC, 마취 30~90분 전 50~150 mg 3. Obstetrical analgesia : IM, SC, 진통이 규칙적으로 생길 때 50~100 mg, 1~3시간 간격으로 재투여 가능	1. 격렬한 통증의 완화, 진정, 진경 : 1회35~50 mg을 피하 또는 근육주사 하며 필요에 따라 3~4시간마다 추가한다. 특히 긴급을 요할때에는 서서히 정맥주사 한다. 2. 마취전투약 : 마취 30~90분 전에 50~100 mg을 피하 또는 근육주사 3. 전신마취보조 : 10~15 mg씩 간헐적으로 IVF(10 mg/ml with D5W or NS), MAX : 50 mg 4. 무통분만시 : 50~100 mg을 피하 또는 근육주사 (필요 시 3~4시간 마다 35~70 mg씩 1~2회 추가 가능 : 이 경우 모체와 태아의 호흡억제를 방지하기 위하여 이약100 mg에 주석산레발로르판 1 mg의 투여 비율로 혼합하여 주사하는 것이 바람직하다)

(2) Case Review

환자정보	F/32, DM, HTN, ESRD on HD	
ADR 정보	보고일	2014. 01. 06
	ADR 증상	실신, 다리떨림
	의심약제	Pethidine inj 25mg
	병용약제	Keromin inj 30mg, Tramadol inj 50mg
ADR 발현 경위 및 경과	Type 1 DM, HTN 진단받은 자로 혈액투석 중임. 2013년 12월 28일 Nausea 를 주 호소로 입원함. 입원 후 지속적인 통증 호소하여 Keromin inj 30mg, Tramadol inj 50 mg 투여하였으나 호전되지 않아 2014년 1월 5일 Pethidine inj 25 mg 투여함. Pethidine inj 25 mg 투여 후 통증 호전 되었으나 통증 재발현 되어 의심약제 재 투여 함. 재 투여 약 10분 후 의식저하, 다리 떨림 발생함. 이후 자연 호전 되었고 의심약제는 투여되지 않음.	
Assessment	1. 허가사항 : 의심약제의 국내외 허가사항 내 혼미, 경련, 진정 등이 보고 되어 있습니다. 2. 인과성평가 : 의심약제 투여 후 약물이상반응이 발현 되었고 중단 후 호전 되었으며 병용약제는 시간적 모순있어 배제 가능하므로 '비교적 명확함(Probable)' 으로 평가 되었습니다. 3. 심각도 : Serious	

결론 : 본원에서 2015년 4월부터 6월까지 3개월 간의 Meperidine Inj. 처방량의 분석결과 월 평균 781건이 처방되었고, 1,718 Amp이 사용되었다. 이 중 96.8%가 마취(시술) 전과 진찰실내에서 통증 완화를 목적으로 정맥 주사로 투여되었고, 3.2%만이 근육주사로 투여되었다. 일반적인 통증의 완화를 목적으로 할 경우, 추천되는 피하 혹은 근육주사 투여법을 보다 적극적으로 사용하기를 권장하며, 급성 통증의 완화를 목적으로 사용할 경우에는 천천히 정맥 주사하는 것에 더욱 주의를 기울여야겠다. 또한 다양한 마약성 진통제의 특성에 대한 이해를 바탕으로, 마약성 진통제 사용 시 발생 할 수 있는 투약오류와 약물이상반응의 예방에 노력 해야겠다.

Reference

1. 김동구, 이우주의 약리학 강의 제7판(2013년, 의학문화사) 324-336
2. 한국임상약학회편, 약물치료학part 2 제3개정(2014년, 신일북스) 1783-1794
3. Lexicomp Drug Information Handbook, 23th, 1297- 1299,1398-1403
4. Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, Uptodate online
5. Management of acute pain in the patient chronically using opioids, Uptodate online
6. Overview of the treatment of chronic pain, Uptodate online

지역의약품안전센터 소식

2015-1차 약물이상반응모니터링 소위원회 실시

지난 7월 8일 (수) 원내 2015-1차 약물이상반응모니터링 소위원회가 실시 되었다. 본 소위원회에서는 2015년 상반기 약물이상반응 보고, 조영제 과민반응 관리지침 제정 회의 결과 보고, 간호부 ADR 개선사례, Skin test 대상약물 변경진행 보고, 2015년 식약처 집중모니터링 목록 등을 논의 하였으며 특히 조영제 과민반응 관리지침 제정을 주요 안건으로 논의 하였다.

2015-3차 지역의약품안전센터 센터장 회의 참석

본 센터의 사무국장인 약제팀 이영희 팀장은 지난 2015년 7월 9일 (목) 열린 2015-3차 지역의약품안전센터 센터장 회의에 참석 하였다. 센터장 회의에서는 2015년 각 지역센터의 중간실적을 점검과 사업 진행 시 유의사항 등을 공유하는 자리가 마련 되었다. 한국의약품안전원은 각 지역센터의 보고 충실도와 집중모니터링 지정 품목의 보고율이 전년도에 비해 상승 하였음을 고지하였으며 지역보고의 지속적인 보고를 독려했다.

한국의약품안전관리원 - 2015년도 1/4분기 안전정보 보고동향 발간



한국의약품안전관리원은 5월 15일 2015년도 1/4분기에 한국의약품안전관리원으로 보고 된 의약품 안전정보 보고동향 제10호를 발간했다.

총 39,248건의 보고 중 해열진통소염제가 13.9%를 차지해 가장 많은 보고 건수를 기록했다. 항악성종양제, X선 조영제가 뒤를 이었다. 증상별로는 오심이 16%로 가장 높았고 그 뒤로는 가려움증, 두드러기, 구도가 차지했다.

한국의약품안전관리원은 2012년도 4/4분기부터 안전정보 보고동향집을 발간하였으며 매 분기 발간되는 보고동향집은 의약품안전원 홈페이지 → 의약품안전정보 → 지식자료실 → 유해사례 보고동향에서 확인할 수 있다.

6월 우수 보고자



2015년 6월 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 약물이상반응 보고자 중 류마티스내과 김현아 교수님, 내과 김정은 선생님, 치과 황두연 선생님께서 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 강남병원 양소영 선생님께서 우수 보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

E-mail adr@ajou.ac.kr

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

발행일 | 2015. 07. 15

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역의약품안전센터

편집인 | 이영희, 박승희, 조은혜, 진순경, 추소영

* 본 소식지는 2015년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.