

특집

### 약물상호작용에 의한 약물유해반응



### ● ● ● 국내의약품 안전성 정보 ● ● ●

< 의약품 안전성 서한 >

#### ● Ketoprofen 함유 외용제

진통소염제인 케토프로펜 성분의 외용제 등에 대해 지난 1월말 프랑스에서 광과민증 부작용 등으로 케토프로펜 겔제의 시판을 중지한 것과 관련하여 약물사용 중 햇빛노출을 피할 것을 당부하는 한편, 국내 허가 제품의 안전성 전반에 대한 재검토에 착수한 바 있다. 식약청(KFDA)은 종합 검토를 거쳐 광과민증 부작용은 대부분의 경우 국소적 증상으로서 생명을 위협하는 정도의 중대한 부작용으로 보기는 어려우며, 그 동안 보고된 부작용 대부분이 발진, 가려움증 등 경미한 사례로서 판매를 중단해야 할 정도의 위험성은 없지만, 안전한 사용을 위하여 사용기준을 강화하게 되었다고 설명했다. 이번 허가변경(제품정보 개정)의 주요 내용은 15세 미만 소아 및 케토프로펜과 교차 과민반응 유발 가능성이 있는 티아프로펜산, 페도피브레이트, 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 옥시벤존 성분에 과민증 병력이 있는 환자에게 투여 금지이며, 약물 사용 후 2주 동안 약물 노출 부위의 자외선 노출을 피할 것, 1주일 정도 사용 후 증상개선 없으면 사용을 중지할 것 등이 포함되었다. 특히 일광알레르기 환자, 접촉성알레르기 환자, 전신성루프스 환자들은 부작용 발생 위험성이 높으므로 사용을 삼가 하며 일반인들도 관련 제제를 사용할 경우 햇빛에 노출되지 않도록 유의하는 것이 좋다고 거듭 당부하고, 이 제제가 일반의약품으로 분류되어 있어 일선 약사들은 소비자에게 이러한 사항을 충분히 알리는 등 복약지도를 충실히 하여줄 것을 당부하였다.

- KFDA, 30/APR/2010 -

#### ● 루크린데포주(초산루프롤리드) - Leuprolide, triptorelin, goserelin, buserelin 함유 주사제 등

최근 미FDA에서는 전립선암 치료를 위해 고나도트로핀 방출호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 작용제를 투약한 남성에게서 당뇨병과 특정 심혈관계 발병 위험이 증가하는지를 평가 중에 있다고 발표하였다. 이는 전립선암 치료를 위해 GnRH 작용제를 투여 받는 환자과 그렇지 않은 환자를 비교한 6건의 연구자료를 검토한 결과, GnRH 작용제 투여환자에서 당뇨병 및 심혈관계 질환의 위험이 소폭 상승한다는 내용에 의한 것이다. 그러나 이들 간의 인과관계를 확정하기에는 연구 설계의 한계가 있어 어떤 결론도 내려지지 않은 상황이다. 이에 KFDA에서는 현재까지의 정보분석을 통하여 동 제제의 안전한 사용을 위해 의료전문가는 잠재적인 안전성 문제를 염두에 두고 치료를 결정할 때 GnRH 작용제의 유익성과 위험을 조심스럽게 평가해야 하며 해당 약물 사용 시 당뇨병과 심혈관계 질환 발생 여부를 모니터링하도록 권고하였다.

- KFDA, 4/MAY/2010 -

### ● ● ● 해외의약품 안전성 정보 ● ● ●

#### ● Stalevo (entacapone/carbidopa/levodopa) : Ongoing Safety Review

미FDA는 스타레보를 복용하는 환자에서 전립선암 발생률이 높아질 수 있다는 임상 시험 자료에 대해 평가 중이다. 이 임상시험(Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation - Parkinson's Disease (STRIDE-PD))은 스타레보를 복용하는 환자군과 시네메트(carbidopa/levodopa)를 복용하는 환자군에서 운동장애가 처음 발생하는 시간을 비교·평가하는 연구로 결과 분석 중 예상치 못하게 스타레보를 복용하는 환자군에서 더 많은 전립선 암 발생이 발견되었다. 그러나 스타레보를 투여하는 다른 controlled clinical trial에서는 전립선암 발생이 발견되지 않아 FDA가 해당 자료를 계속 검토 중에 있으며 현재까지는 이 약에 대한 새로운 결론이나 권고가 내려지지 않은 상황이다.

- FDA, 31/MAR/2010 -

### 아주대병원 지역약물감시센터 소식지

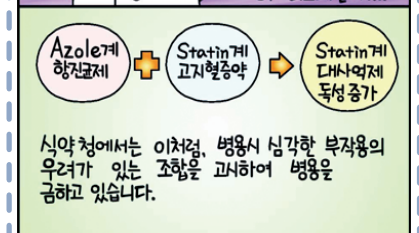
내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 약물상호작용에 의한 약물유해반응 2면
- 약물상호작용과 병용금지 3면
- 임신부 & 만성질환자의 알레르기성비염 4면
- 치료제 사용시 주의 사항

### PVNet 약물감시사업단

Pharmacovigilance Research Network

#### 만화로 보는 ADR



※ADR : Adverse Drug Reaction

## 약물상호작용에 의한 약물유해반응

아주대학교병원 알레르기 내과 김정은

약물유해반응은 과량투여로 인한 부작용과 같이 대부분의 환자에게 나타날 수 있는 Type A 반응과 항생제 알레르기, 아스피린 과민성 등과 같이 일부 환자에게만 나타나는 type B 반응으로 나눌 수 있다. 이 중 Type A 반응이 더 흔하게 나타나며, 약물상호작용에 의해서도 type A 반응이 나타날 수 있다. 이러한 약물상호작용은 약물의 흡수, 대사, 배설 등의 약동학적 상호작용에 의한 것과 약동학적 기전이 관여하지 않는 약물상호작용이 있다.

### 1. 약물효과를 감소시키는 약동학적 상호작용

상호작용에 의해 위장관에서의 약물흡수 감소, CYP450 효소 억제(대사물이 활성형인 경우), CYP450 효소 유도(대사물이 비활성형인 경우) 등에 의해 약물의 약동학적 특성이 변화되어 효과가 감소된다. 반대로 이러한 변화를 유도하는 약물을 중단할 경우 오히려 약물효과가 증가하여 약물유해반응을 일으킬 수 있다.

- \* 흡수 억제 : Ketoconazole은 산성 pH에서 잘 용해되는 약염기인데, H2 길항제나 proton pump inhibitors (PPIs)를 병용하는 경우 위의 pH가 상승하여 ketoconazole의 용해를 감소시킴으로써 약물의 흡수를 감소시킨다.
- \* 활성화 억제 : Codeine의 진통효과는 CYP2D6의 효소에 의해 morphine으로 대사되어 나타난다. 그러므로 CYP2D6의 억제제인 quinidine은 codeine이 활성대사체인 morphine으로 대사되는 것을 감소시켜 진통효과가 감소된다.
- \* 대사 촉진 : CYP3A4나 MDR1(Multidrug resistance)은 rifampin, carbamazepine, phenytoin과 같은 약물, 흡연, 만성적 음주에 의해 유전자 발현이 증가하고 약물대사능력이 증가된다. 이러한 대사효소 유도 약물과 병용하는 경우 2~3주에 걸쳐 다른 약물의 대사가 촉진되어 혈중농도가 감소된다.
- \* 세포내 이동 억제 : 삼환계 항우울제는 항고혈압약 Clonidine이 작용부위인 adrenergic neuron 내에 도달하는 것을 억제한다.

### 2. 약물효과를 증가시키는 약동학적 상호작용

약물제거의 억제가 가장 흔한 기전이다. Cimetidine, erythromycin, clarithromycin, ketoconazole, ritonavir, 자몽 주스(grapefruit) 등의 CYP3A4 효소 억제제들은 병용한 약물의 대사를 억제하여 혈중농도를 증가시킬 수 있는데, cyclosporine의 독성 및 HMG-CoA reductase inhibitors인 lovastatin, simvastatin, atorvastatin에 의한 근육병증의 위험성 증가가 그 예이다. Quinidine, chlorpromazine, haloperidol, fluoxetine, paroxetine 등은 CYP2D6를 억제하여 beta 길항제의 효과를 증가시킨다. Fluoxetine은 반감기가 매우 길고, CYP2P6의 억제효과가 늦게 나타나므로 fluoxetine에 의한 약물상호작용은 수 주가 지나야 나타날 수 있다. 살리실산염은 Methotrexate의 신장에서의 배설 및 혈장 단백질결합을 감소시켜 methotrexate의 혈중농도가 상승하여 독성이 증가될 수 있다.

### 3. 약동학적 기전이 관여하지 않는 약물상호작용

항혈전치료에서 살리실산염(예를 들면 아스피린)과 항응고제를 병용하면 급성 관상동맥질환의 치료결과는 향상시키지만 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있고, 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)는 와파린 사용 환자에서 위궤양 출혈을 3배 증가시킨다. 그리고 Ketorolac을 다른 NSAIDs와 병용하였을 경우 위궤양 및 위궤양 출혈의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있으며 piroxicam, celecoxib 등의 NSAIDs은 베타차단제, 이뇨제, ACE 억제제의 혈압강화 효과를 방해한다. Quinidine, sotalol, dofetilide 등의 QT-연장 약물은 thiazide, furosemide 등의 저칼륨혈증을 일으키는 이뇨제와 병용 시 torsade de pointes의 빈도가 증가한다. Sildenafil 등의 발기부전 치료제들은 협심증 치료제인 nitroglycerin이나 다른 질산염과 같이 cyclic GMP를 상승시켜 혈관이완효과를 나타내므로 두 약제를 병용하면 심각한 저혈압이 나타날 수 있다. 방사선 조영제(Iodinated contrast materials, parenteral)는 Metformin을 투여 중인 환자에서 사용 시 조영제에 의한 신부전으로 metformin의 신배설이 억제되어 lactic acidosis 발생 위험이 증가하므로 방사선 조영제 사용 2일 전(48시간 전)부터 metformin을 중단하는 것이 바람직하다.

약물상호작용을 일으키는 약물은 위에 소개한 약물 외에도 많다. 이 약물들을 모두 암기할 필요는 없지만, 상호작용을 흔히 일으키는 약물들은 기억해야 할 것이다.

#### ◆ 흔히 처방되고 있는 상호작용 고위험 약물들 ◆

유도 약물	상호작용 및 대상 약물	기전
Proton pump inhibitor, H2-receptor blocker	Decreased ketoconazole absorption	Altered gastric pH
Ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, calcium channel blockers, ritonavir	Increased concentration of HMG-CoA reductase Inhibitors, benzodiazepines, cyclosporine	Inhibition of CYP3A4
Cimetidine	Increased concentration of warfarin, theophylline, phenytoin	Inhibition of multiple CYPs
Salicylates	Increased concentration of methotrexate	Inhibition of renal tubular transport

## 약물상호작용과 병용금지

아주대학교 병원 약제팀 진 선 민

보건복지부와 식품의약품안전청(KFDA)은 알려진 약물상호작용 중 '두 가지 이상의 의약품을 함께 사용할 때 한 의약품의 작용으로 다른 의약품이 영향을 받아 매우 심각한 부작용의 위험이나 약효의 감소로 인한 치료 실패가 우려되어 같은 환자에게 동시에 처방 혹은 조제되어서는 아니되는 의약품의 조합'을 병용금지로 정의하여 해당성분 목록을 공고하였으며, 2004년 1월 16일 162개의 조합이 발표된 이후 계속 추가 또는 삭제되어 현재 총 356개의 병용금지 성분이 각 병원의 처방시스템에 반영되어 병용금지약물 처방을 원칙적으로 금하되, 불가피하게 치료를 위해 처방해야 하는 경우 의학적 근거에 준하여 처방 사유를 입력하도록 하고 있다.

KFDA에서 고시한 병용금지 약물 중 실제 임상에서 자주 병용되어 주의가 요구되는 처방내역 및 해당 병용금지 사유를 아래에 간단히 정리하였다.

### 1. Alprazolam (Xanax<sup>®</sup>, Zanapam<sup>®</sup>) 과 Fluconazole (Diflucan<sup>®</sup>, Flutecan<sup>®</sup>)

Imidazole계 항진균제에 의한 CYP3A4 효소 저해로 benzodiazepine계 약물의 혈중 농도가 증가될 수 있으며, 이러한 현상은 항진균제 중단 후에도 수일간 나타날 수 있다. Midazolam 또는 triazolam은 itraconazole 또는 ketoconazole과 병용금지이다. Miconazole 또는 fluconazole을 투약할 경우 glucuronidation을 거치는 다른 benzodiazepine(즉, Temazepam, lorazepam 또는 oxazepam)이나 CYP3A4에 영향을 주지 않는 항진균제로 변경할 것을 고려해야 한다. 처방받은 환자들에게 진정 작용 증가 및 연장에 대해 설명하여야 한다.

### 2. Tacrolimus(Prograf<sup>®</sup>, Tacrobell<sup>®</sup>) 과 Amiloride(Amilo<sup>®</sup>), Spironolactone(Aldactone<sup>®</sup>)

Tacrolimus가 고칼륨혈증을 유발할 수 있으므로 칼륨 유지성 이뇨제의 병용 또는 칼륨의 과잉섭취는 하지 않는다. 또한 환자의 Potassium level을 자주 측정하는 것이 좋다.

### 3. 요오드계 조영제(iodixanol, iohexol, iomeprol, iopromide) 와 Metformin(Glucoophage<sup>®</sup>, Diabex-XR<sup>®</sup>등)

Iodinated contrast materials-induced renal failure로 인해 metformin의 신배설이 지연되어 lactic acidosis가 유발될 수 있으므로 48시간 이내 병용을 금하도록 한다.

### 4. Ketorolac(Keromin<sup>®</sup>, Tarasyn<sup>®</sup>) 과 다른 NSAIDs계 약물(Anaprox<sup>®</sup>, Airtal<sup>®</sup>, Mesulid<sup>®</sup>, Brufen Syr<sup>®</sup>, Pontal<sup>®</sup>, Soleton<sup>®</sup> 등)

위장관계 부작용의 상가작용으로 위궤양, 소화기계 출혈 및/또는 천공 등이 발생할 수 있다.

### 5. Sildenafil(Viagra<sup>®</sup>) 과 Nitroglycerin, Isosorbide dinitrate(Isoket<sup>®</sup>)

Sildenafil이 PDE 5 (평활근을 이완시키는 cGMP의 분해를 촉진하는 효소임)를 억제하여 nitric oxide의 작용(혈관확장작용)을 증강시켜 혈압강하작용이 증가된다.

### 6. Simvastatin(Simvastar<sup>®</sup>, Zocor<sup>®</sup>) 과 Protease 억제제(Atazanavir(Reyataz<sup>®</sup>)등), Clarithromycin(Klaricid XL<sup>®</sup>), Itraconazole(Sporanox<sup>®</sup>, Newtrazole<sup>®</sup>, Itra<sup>®</sup>)

병용되는 3가지 성분 모두 CYP3A4 작용을 억제하여 Simvastatin(HMG-CoA reductase 억제제)의 대사를 억제함으로써 혈중농도를 상승시켜 횡문근융해증과 같은 근육병증 발생 위험이 증가한다. Pravastatin은 CYP3A4 효소로 대사되지 않으므로 상기 약물과 상호작용이 덜하다.

### 7. Valproate(Depakine<sup>®</sup>, Orfil<sup>®</sup>) 와 Imipenem/Cilastatin(Prepenem<sup>®</sup>, Tienam<sup>®</sup>)

Imipenem/Cilastatin이 valproic acid glucuronide가 valproic acid로 가수분해되어 활성형으로 되는 것을 억제하여 혈중농도가 감소되므로 간질 발작의 재발위험이 커진다.

### 8. Caffeine anhydrous, ergotamine tartrate(Cafergot<sup>®</sup>) 와 Sumatriptan(Imigran<sup>®</sup>)

Sumatriptan을 methylsergide나 ergotamine과 병용투여 했을 때 혈관경축 반응이 길어져서, 심지어 심근경색까지 보고된 적이 있었다. Triptans과 ergotamine을 포함하거나 맥각 계열의 제제와 병용투여는 금기이다. Ergotamine을 포함한 제제를 투여한 후 적어도 24시간이 지난 후에 triptan을 사용해야 한다. 바꿔서 Triptan을 투여한 후에는 6시간이 지난 후에 ergotamine을 포함한 제제를 투여해야 한다.

### 9. Rifampicin(Rifodex<sup>®</sup>) 과 Nifedipine(Adalat Oros<sup>®</sup>, Nifedipine<sup>®</sup>)

Rifampicin이 CYP3A4 효소를 유도하여 nifedipine의 대사를 증가시켜 혈중농도가 감소되므로 효과가 감소된다. 처방 시 환자의 혈압과 협심증 증후를 모니터링해야 한다.

## 임신부나 만성 질환자에서 알레르기성 비염 치료제 사용시 주의사항



- **봄철 꽃가루로 인한 알레르기성 비염으로 고생하는 임신부들은 ‘코에 뿌리는 약’을 선택할 때에도 주의가 필요하다.**

: 임신부들은 일반적으로 임신기간 중 먹는 약은 신중하게 선택하지만, 다른 유형의 의약품은 무심코 사용하는 경우가 많다. 그러나, 대부분의 알레르기성 비염약은 임신중인 환자에 대한 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에 ‘코에 뿌리는 약’도 먹는 약과 동일하게 의사의 지시에 따라 신중하게 사용하는 것이 중요하다.



- **식품의약품안전청은 봄철 꽃가루로 인한 알레르기성 비염 발생이 증가하는 시기를 맞이하여 ‘코에 뿌리는 약 (점비제)’의 종류, 선택할 때의 주의할 사항, 사용시 요령 등을 소개했다.**

: 알레르기성 비염에 사용되는 성분으로는 다양한 종류가 있는데, 알레르기성 비염의 주요 증상 중 재채기, 콧물, 가려움증이 있을 때에는 항히스타민 성분이 함유된 의약품을 사용하고, 코막힘 증상이 심할 때에는 혈관수축제가 포함된 의약품을 사용해야 효과적이다. 모든 증상이 동반된 경우에는 스테로이드제를 사용하고, 콧물 증상만 있는 경우에는 항콜린제를 사용하는 것이 좋다.

: 점비제는 모두 코에 직접 뿌리는 국소용 제제이기 때문에 전신부작용이 먹는 약보다는 일반적으로 낮으나, 고혈압환자, 당뇨병환자, 심장애헌자는 혈관수축제가 함유된 알레르기성 비염약은 사용하지 않는 것이 좋다. 혈관수축제는 빈맥, 협심증, 고혈압 등의 부작용을 유발할 수 있다.



: 또한 혈관수축제가 함유된 점비제는 장기간 사용시 오히려 약물성 비염이 발생하여 점막이 심하게 붓고 나중에는 약에 반응하지 않을 수 있으므로, 최단기간 사용하는 것이 바람직하다.

※ 약물성 비염 : 혈관수축제를 지속적으로 사용하면 반동성 혈관확장 및 충혈, 조직내 부종이 발생하여 오히려 코막힘 현상이 나타남



- **점비제는 사용방법에 따라 분무형과 점적형으로 나뉘어 지는데, 두 종류 모두 사용 전에 반드시 코 안의 이물을 제거해야 약물이 제대로 투여될 수 있으며, 분무형은 고개를 바로 하거나 약간 뒤로 젖힌 상태에서 투여하지만, 점적형은 고개를 뒤로 젖히고 투여하며 약물이 비강에 스며들 수 있도록 2~3분간 같은 자세를 유지하는 것이 중요하다.**

※ 분무형 : 약액을 작은 분말로 뿌려줌. ※ 점적형 : 약액을 한두 방울 떨어뜨림

- **식약청은 약국에서 치료제를 구입하고 수일간 사용해도 증상이 개선되지 않을 때에는 투여를 중지하고 의료기관을 방문하여 정확한 진단을 받은 뒤, 단계적인 약물치료를 받는 것이 중요하다고 당부했다.**

- 2010. 4. 8 KFDA 보도자료 -

## 4월 원내 우수 보고자

2010년 4월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자중 **감염내과 최영화 교수, 가정의학과 주남석 교수, 내과 반가영 전공의, 내과 황선혁 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2010. 04. 30

E-mail adr@ajou.ac.kr

http://hosp.ajoumc.or.kr/drug

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진옥, 진선민, 전하진, 김장현, 손혜정

\* 본 소식지는 2010년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비(약물감시사업단, 09182 약물감 847) 지원에 의해 발행되었습니다.