아주대병원 지역약물감시센터 소식지

2011. 07

제 41 호

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

특집

신기능과 약물처방

• • • 국내 의약품 안전성 정보 • • •

〈 의약품 안전성 서한 〉

아주대병원 지역약물감시센터 소식지 · · · 내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 신기능과 약물처방 2~4면
- 원내 Serious Adverse Event 보고 4면

"심바스타틴" 함유제제

최근 미FDA에서는 콜레스테롤 강하제로 사용되는 "심바스타틴" 함유 제제의 '근육손상 위험 증가'에 대한 안전성 평가가 완료됨에 따라, "심바스타틴" 고용량(80mg) 단일제 및 복합제에 대하여 제한적으로 사용할 것을 권고하고, 동 약품 라벨에서 새로운 금기사항 및 다른 약품과 병용 시 용량한계 등을 변경할 것을 요구하였다. 본 조치는, '10. 3. 19' 자로 발표한 바 있는 "심바스타틴" 제제의 안전성과 관련한 대규모 임상시험(SEARCH) 등의 검토결과 저용량 제제를 복용한 환자보다 80mg의 고용량 제제를 복용한 환자에게 근육손상 발생률이 높은 것으로 나타난 것에 따른 것으로 "심바스타틴" 고용량(80mg)은 동 제제를 12개월 이상 복용한 경험이 있고, '근육상해'가 없는 환자에게만 투여하도록 하고, 신규환자(저용량 복용환자 포함)에게는 처방하지 않도록 권고하였다.

식약청에서는 작년 3월에 "심바스타틴" 고용량 제제의 '근육 손상 위험'과 관련하여 의약전문가에게 처방·투약 및 복약지도 시 유의할 것에 대한 안전성서한을 배포한 바 있다.

- KFDA, 10/JUN/2011 -

"케토코나졸" 경구제

최근 프랑스 건강제품위생안전청(AFSSAPS)에서는 "케토코나졸" 경구제의 '심각한 간독성' 유발로 인해 판매중단 및 회수를 결정하였다. 본 조치는 동 제제의 사용상 안전에 대한 누적 데이터를 분석한 결과, 간독성 위험의 빈도 및 중증도가 다른 아졸계 항진균제보다 더 높게 나타남에 따른 것으로, 동제제를 대체할 충분한 요법이 있음을 고려해 진균감염의 치료에 "케토코나졸" 경구제가 더 이상 사용될 수 없다고 평가하는 한편, 국소 투여제제는 전신작용이 매우 경미하며, 간독성 보고 사례가 없어 이번 조치에 포함되지 않았다.

- KFDA, 10/JUN/2011 -

"피오글리타존" 함유제제

최근 프랑스 건강제품위생안전청(AFSSAPS)은 '방광암' 위험 증가의 사유로 당뇨병 치료제 "피오글리타존" 함유 제제의 사용중지를 결정하였다. Afssaps의 요청에 따라 국립질병보험금고(CNAMTS)에서 실시한 연구결과, 동 제제로 치료받은 환자들에게 '방광암' 위험성이 증가함에 따른 「시판허가위원회」의 안전성·유효성에 대한 부정적 평가 등에 따른 것으로, 현재 복용 중인 환자는 치료를 중단하지 말고, 당뇨병 치료법 변경을 위해 주치의와 상담할 것과 의료진에게 "피오글리타존" 성분 제제 처방 금지를 권고하였다고 밝혔다.

- KFDA, 10/JUN/2011 -

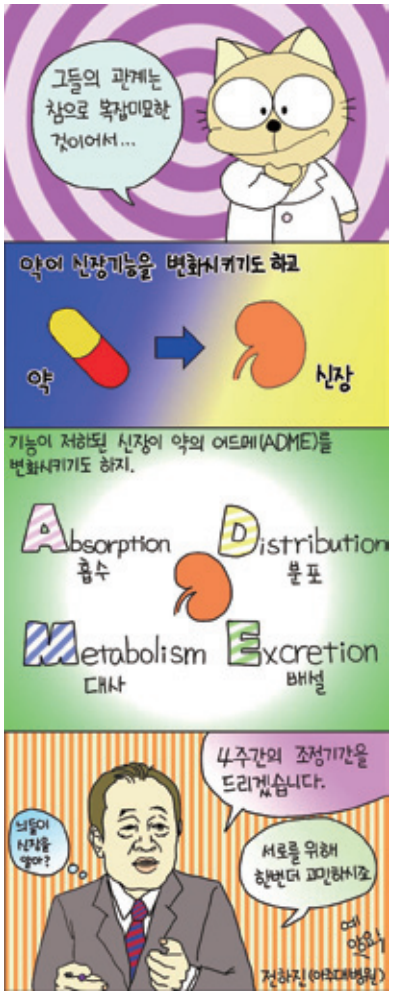
"5-α 환원효소 억제제" 함유제제

최근 미FDA에서는 "5-α 환원효소 억제제(5-ARIs)"의 심각한 전립선암 발생위험 증가를 사유로 허가사항을 변경하고 관련정보를 의료관계자에게 공지하는 한편, 관련 위험은 낮으나 남성환자에 5-ARIs 치료의 시작 또는 지속여부 결정시 잠재적인 위해에 대한 유익성의 상회여부 검토가 필요함을 권고하였다. 본 조치는 해당 제제에 대한 '전립선암 예방 임상시험(Prostate Cancer Prevention Trial, PCPT)' 및 두타스테리드에 의한 '전립선암 감소시험(Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events, REDUCE)'에 대한 FDA 분석결과, 낮은 위험 형태의 전립선암 발생은 감소되었으나, 심각한 형태의 전립선암 발생은 증가함에 따른 것이다.

- KFDA, 13/JUN/2011 -

PVNet 약물감시사업단 PharmacoVigilance Research Network

만화로 보는 ADR



※ ADR : Adverse Drug Reaction

신기능과 약물 처방

아주대병원 신장내과 박인휘

Case

45세 여환이 우측 발등에 국한된 염증이 있어 내원하였다. 체중은 65kg이었고 10년 전부터 Type II 당뇨를 앓고 있으며 상처부위에는 감염된 궤양이 있었다. 내원시 체온은 섭씨 37.5도 였고 혈중 백혈구 수치는 증가되어 있었으나 부종과 단백뇨는 없었다. 당뇨병성 말초신경병증과 망막이상이 의심되었으며 혈중 크레아티닌은 1.7mg/dL였다. 우선 Fluoroquinolone IV와 Metronidazole IV를 항생제로 선택하였다. 적절한 항생제 투여 용량은 얼마일까?

I. 서론

약물의 흡수, 분포, 소실에 영향을 줄 수 있는 장기의 기능에 따라 약물 대사에 큰 차이를 나타낼 수 있는데, 신장과 간이 그 대표적인 장기이다. 신장의 기능이 저하되면 신장으로 배설되는 약물의 청소율 저하로 약동학적 변화가 발생하여 약물이 체내에 축적되어 부작용이 발생될 수 있다. 따라서, 신기능이 감소된 환자에서는 감소된 신기능에 의한 약물의 약동학 및 약력학적 변화에 대해 주의하고, 그 투여량과 투여간격 등을 조절해야 하며, 약물의 배설과정, 생체이용률, 혈장단백결합, 분포용적, 대사변화 발생 여부등이 고려되어 개인차를 고려한 적정 약물요법(Individualized optimal pharmacotherapy)이 시행되어야 한다. 이러한 필요성에 의해 신기능과 이에 따른 처방에 관하여 살펴보고자 한다.

II. 신기능과 약물요법

1. 약물의 신장배설 과정

약물의 신장을 통한 배설은 사구체 여과, 세뇨관 분비, 세뇨관 재흡수 등의 세 단계로 구분할 수 있으며, 그 배설은 '신배설= 사구체 여과 + 세뇨관 분비 - 세뇨관 재흡수' 와 같이 대략적으로 나타낼 수 있다.

(1) 사구체 여과

약물의 신장을 통한 배설은 사구체 여과, 세뇨관 분비, 세뇨관 재흡수 등의 세 단계로 구분할 수 있으며, 그 배설은 '신배설= 사구체 여과 + 세뇨관 분비 - 세뇨관 재흡수' 와 같이 대략적으로 나타낼 수 있다.

(2) 세뇨관 분비

주로 근위 세뇨관에서 유기산과 염기가 능동적으로 분비되는데, 이에 관여하는 수송체의 특이도가 낮기 때문에 약물간 경쟁배설작용이 있으며 분비는 수용체에 의존하므로 포화현상을 보일 수 있다.

(3) 세뇨관 재흡수

혈장과 세뇨관 사이의 약물농도 경사에 따라서 수동적으로 재흡수 되는 경우가 많은데, 약물의 극성(Polarity)와 지용성에 의해 좌우되며, 요중 pH와 세뇨관 내 요류속도에 의해서도 영향을 받는다.

2. 신기능이 감소된 환자에서 약동학적 변화

(1) 생체 이용률

당뇨병이나 요독증에 의한 위장관 장애가 흔하며, 이를 치료하기 위한 제산제 투여로 위 내 pH에 변화가 생기며 지연된 위장관 운동, 위장관벽 부종 등으로 흡수 능력이 감소될 수 있다. 산성에서 잘 흡수되는 철분, 항히스타민 제, Ketoconazole 등의 흡수가 저하 될 수 있다.

(2) 약물 분포의 변화

① 지용성과 수용성

부종과 복수는 Vancomycin과 같이 단백질과 많이 결합되거나 수용성인 약물들의 분포용적을 증가시키기 때문에 치료농도에 도달하기 위해 신기능저하 시에도 상용량 또는 그 이상의 Loading dose가 필요할 수 있다.

② 혈장 단백결합률 감소

요독증시 저알부민혈증, 신부전에 따른 산성 대사물의 축적으로 경쟁적 결합, Albumin의 삼차원적 구조 변화에 의한 약물의 친화력 감소 등이 원인으로 유리약물 청소율에 변화가 있다면 산성약물인 Phenytoin, valproic acid의 적정치료혈장농도를 낮추어야 한다.

③ 분포용적 변화

체내 약물 분포용적은 체내 약물의 양을 혈장 약물농도로 나눈 값으로 표시하는데 약물의 단백결합률의 변화와 조직결합률의 변화로 인해 약물의 분포용적이 변화한다. Penicillin, phenobarbital, phenytoin, warfarin, morphine salicylate, theophylline 등과 같은 약물은 요독증 상태에서 단백결합 저하로 분포용적이 증가된다. Digoxin은 조직결합률 감소로 분포용적의 현저한 감소로 부하용량을 30~50% 정도로 감소시켜야 한다.

(3) 약물의 대사 및 배설의 변화

① 약물대사 변화

약물은 간이나 조직의 대사과정을 통해 약리활성은 떨어지고 수용성이 증가되어 신장 또는 다른 경로(Biliary excretion 등)을 통해 배설되는데, 약리활성을 지닌 대사물(Active metabolite) 은 신기능 감소 시 체내에 축적되어 약효 및 독작용 등을 일으킬 수 있으므로 1세대 Sulfonylurea(Chlorpropamide), Meperidine(Demerol®, Pethidine®) 사용 시 주의해야 한다.

② 배설의 변화

신장을 통한 약물 배설의 감소는 신기능 저하 시 가장 중요하게 고려되어야 하며 체내 축적을 피하기 위해 약물용량 및 투여간격을 조절해야 한다. 약물용량이나 투여기간의 조절은 보통 정상 신기능 환자에 대한 신부전 환자에서의 약물청소율이나 제거율의 비에 따라 시행한다.

3. 신기능의 평가

신장은 염분과 수분 균형, 질소 폐기물의 배설, 산 염기 조절, 전해질 항상성, 골대사, 적혈구 생성, 혈압 조절을 포함한 많은 기능을 수행하고 있으나, 그 가운데 사구체여과율(Glomerular filtration rate)이 신기능을 측정하는 대표적인 방법으로 여겨지는데, 여과능이 신원의 여러 가지 기능과 잘 연관되어 있기 때문이다. 사구체여과율은 혈장으로부터 특정 물질의 신장청소율로 정의되며, 단위시간당 그 물질이 완전히 제거될 수 있는 혈장량으로 표현되고 약물의 배설도 주로 사구체 여과율에 의해 결정된다. 사구체여과율 평가를 위해 24시간 소변을 수집하거나, 혈중 크레아티닌이나 Cystatin C 를 측정하여 이의 역수를 사용하기도 하지만, 많은 문헌들은 Cockcroft-Gault법이나 MDRD(the Modification of Diet in Renal Disease study equation)를 사용하고 있다. 사구체 여과율에 따른 약물 처방에 관한 자료는 참고문헌을 참고하거나 인터넷의 자료를 참고하면 된다. (아래표 참고)

① *Drug Prescribing in Renal Failure* : Dosing Guidelines for Adults
-Publisher : American College of Physicians
-PDA download : http://acp.pdaorder.com/pdaorder/-/605920537541/item?oec-catalog-item-id=1028
② FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition Web site : http://www.cfsan.fda.gov/
③ FDA MedWatch Web site : http://www.fda.gov/medwatch/index.html
④ Medline Plus (herbal medicine) Web site : http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/herbalmedicine.html
⑤ National Center for Complementary and Alternative Medicine Web site : http://www.nccam.nih.gov/
⑥ National Kidney Disease Education Program Web site : http://www.nkdep.nih.gov
⑦ National Kidney Foundation Web site : http://www.kidney.org

4. 부하용량(Loading dose)과 유지용량(Maintenance dose)의 결정

부하용량은 혈중약물농도를 빨리 적정 농도에 도달시키려 할 때 사용하며 일반적으로 분포용적에 근거하므로 신부전 환자에서도 변화가 없는 경우가 많다. 그러나, 복수나 부종이 있으면 더 많은 부하용량이 필요할 수 있고 탈수된 환자에서는 적은 용량이 필요한 경우가 많다. 즉, 부하용량의 결정은 환자의 상태 및 약물 반감기를 보아 결정해야 한다. 부하용량이 약물의 분포용적에 근거하는 반면, 유지용량은 약물의 청소율에 비례하므로 신기능에 따라 조절해 주어야 한다. 투여간격 조절방법, 투여용량 조절방법 또는 2가지 모두 조절하는 방법이 있다.

III. Case discussion

Cockcroft-Gault식에 의해 환자의 GFR은 42.8 mL/min으로 감소되어 있다. Metronidazole은 간에서 대사되기 때문에 감량하지 않고 500mg tid로 정량을 사용하였고 Fluoroquinolone은 상용량인 ciprofloxacin 400mg bid 에서 400mg qd로 조절 후 투여하여 약효를 관찰하였다.

IV. Key points

(1) 약제 처방 시 환자의 신기능이 감소되어 있는지 확인하며 동반질환이나 병용약물이 있는지 확인한다.
(2) 혈중 크레아티닌 정도, 나이, 성별, 몸무게 등을 이용하여 GFR을 계산한다.
(3) GFR 감소 시, 가능한 신독성이 적은 약물을 선택한다.
(4) 환자의 신기능을 고려하여 사용하고자 하는 약물의 용량이나 투여 간격의 조절이 필요한지 알아본다.
(5) 약물의 효과와 부작용, 그리고 신기능을 관찰한다. 가능하면 약물의 농도를 측정한다.

참고문헌

- Joanne K, Piera C. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. CMAJ 2002;166:473-77
- Aronoff GR, Bennett WM. et al. Drug prescribing in Renal Failure. 5th edi. Philadelphia: American college of physicians; 2007
- Lubowsky ND, Siegel R. et al. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. Am J Kidney Dis 2007;50:865-79
- 서울대학교 의과대학. 임상약리학. 전정판. 서울대학교 출판부; 2006
- Lacy CF, Armstrong LL. et al. Lexi-comp's Drug information handbook. 15th edi. Lexi-comp;2006
- Feehally J, Floege J. et al. Comprehensive clinical nephrology. 3rd edi. Mosby Elsevier; 2007
- Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. Med Clin N Am 2005;89:649-87

원내 중대한 약물유해반응(Serious Adverse Event)보고

지역약물감시센터 박은영

Sulperazone®에 의한 Anaphylaxis (인과성 평가단계: 비교적 명확함)

상기 69세 남환은 17년 전부터 당뇨병으로 진단받고 2003년 7월부터 만성폐쇄성폐질환, 관상동맥폐쇄증으로 진단된 후 고혈압 약을 복용 중이며 수 차례 입퇴원을 반복하며 치료를 받았던 과거력이 있는 분으로 내원 2주 전부터 감기 증상 있었고, 내원 전일부터는 호흡 곤란이 동반되어 본원 응급실을 내원하였다. 환자의 치료를 위해 의료진은 과거 환자에게 투여된 적 있었던 약제인 항생제 Sulperazone®(Cefoperazone+Sulbactam)를 투여 하기로 하였다. 또한 항생제 처방 시 필수적으로 거치는 피부반응검사를 하여 결과(음성)을 확인한 후 해당약제를 투여하였다.

해당 약제 투여 직후, Anaphylaxis(알레르기를 일으키는 원인물질에 노출된 후 수분 내에 발생하며 생명까지 위협할 수 있는 중증의 과민반응)가 발생하였다. 투여된 지 1분만에 의식 소실과 청색증이 나타났고, 호흡이 정지되었으며, 이어 심정지가 나타났다. 의료진은 곧바로 흉부압박을 통하여 심폐소생술을 시행하였고 중심 정맥관 삽입하여 충분한 수액 공급과 약물 처치(Epinephrine)를 하였으며, 기관 내 삽관을 통해 인공호흡기를 적용하여, 충분한 산소를 공급 하였다. 적절한 처치 후 환자는 곧 소생 되었으나 Anaphylaxis에 대해 ICU(집중치료실) 치료를 필요로 하였으며, 12일 동안 집중치료실 치료를 받은 후 일반병실로 전실 할 수 있었다. 그로부터 약 한 달 후 환자는 건강한 상태로 퇴원하였다.

약제 Sulperazone® 투여 전 몇 가지의 투여 된 병용약제가 있었으나 이 약제들은 유해증상(Anaphylaxis)이 나타난 이후에도 환자의 치료를 위해 지속 투여 되었고 이후 더 이상의 유해증상은 나타나지 않았던 점을 고려하여, Sulperazone®이 의심약물로 유력하다고 평가되었던 중대한 약물유해사례 보고이다.

6월 우수 보고자

2011년 6월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자중 **알레르기내과 신유섭 교수**, **내과 박선영**, **내과 조효정 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 채내과의 **채봉남 의사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039 Fax (031) 219-5685
E-mail adr@ajou.ac.kr http://hosp.ajoumc.or.kr/drug
443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터

발행일 | 2011. 06. 30.
발행인 | 예영민
발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터
편집인 | 이영희, 견진옥, 전하진, 이진아, 박은영

* 본 소식지는 2011년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비(약물감시사업단, 09182 약물감 889) 지원에 의해 발행되었습니다.