

특집

약물에 의한 신기능 손상 II



... 해외 의약품 안전성 정보 ...

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 약물에 의한 신기능 손상 II 2~4면

Linezolid (Zyvox®) 및 Methylene Blue 제제

미FDA에서는 뇌의 세로토닌 시스템에 작용하는 정신과 약물(표1)을 투여중인 환자에게 Linezolid(Zyvox®) 또는 methylene blue를 투여하였을 때 심각한 CNS 부작용이 나타났다고 발표하였다. 비록 약물상호작용의 정확한 기전은 알려지지 않았지만, Linezolid와 methylene blue가 serotonin을 분해하는 monoamine oxidase A의 작용을 가역적으로 방해하여, 뇌내 serotonin의 수치를 높임으로써 독성(혼돈, 과잉행동, 기억장애 등의 정신변화, 근육연축, 과도한 발한, 떨림, 설사, 발열)을 나타내는 것으로 추측되며, 이러한 증상은 serotonin syndrome으로 알려져 있다. 잠재적인 상호작용 정보와 응급 및 비응급 상황에서의 권고안이 의약품 허가사항에 추가되었으며, serotonergic activity를 가진 정신과 약물은 다음과 같다.

계열	성분명
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)	Paroxetine, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, citalopram, escitalopram
Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)	Venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine
Tricyclic Antidepressants (TCAs)	Amitriptyline, desipramine, clomipramine, imipramine, nortriptyline, protriptyline, doxepin, trimipramine
Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)	Isocarboxazid, phenelzine, selegiline, tranylcypromine
Other Psychiatric Medications	Amoxapine, maprotiline, nefazodone, trazodone, bupropion, buspirone, vilazodone, mirtazapine

표1. Serotonergic activity를 가진 정신과 약물

- FDA, 26/JUL/2011 -

Fluconazole 제제

미FDA는 임신 제1삼분기(first trimester) 임신부에서의 장기간 고용량 (400-800mg/일) fluconazole제제 투여가 드물게 선천적 기형과 관련이 있을 수 있음을 발표하였다. 반면 질 효모 감염증 치료에 사용되는 낮은 용량(150mg)의 fluconazole 단회투여에 의한 위험도는 낮다. 이에, 질칸디다증을 제외한 적응증에서 fluconazole의 임부등급은 C에서 D등급으로 변경되었으며, 의료전문가들은 fluconazole을 복용하고 있는 임신부나 가임기 여성과 상담하고, 태아에 미칠 수 있는 잠재적인 위험을 고지할 것을 권고하고 있다.

- FDA, 03/AUG/2011 -

Quiz

다음 중 혈관확장제로 최근 '심각한 신경계 및 심혈관계 부작용' 위험과 낮은 유효성을 근거로 판매중지 및 자발적 회수 권고된 성분은? ()

- ① Sibutramine ② Buflomedil ③ Topiramate



만화로 보는 ADR

때문에
출혈성 뇌졸중 발생위험이
증가할 수 있다.

Phenylpropanolamine

때문에
진행성 다초점 백색질뇌증의
위험이 증가할 수 있다.

Etalizumab

때문에
심혈관계 위험성이
증가할 수 있다.

Sibutramine

때문에
심각한 신경계 및
심혈관계 부작용이
증가할 수 있다.

Buflomedil

빛났다!
지식의 별!

다음번 []는
무엇일까요?
정답은 유해반응
보고를 통해서만
알수 있다는거...
전하진 (아주대병원)

※ ADR : Adverse Drug Reaction

약물에 의한 신기능 손상 II

아주대병원 신장내과 박인휘

증례

등산을 하던 67세 여환이 전신무력감과 어지러움증으로 산길에 넘어진 것을 행인이 발견하여 119를 통해 응급실로 내원하였다. 심전도상 심실성 빈맥이 있었으며, 혈중 칼륨 농도는 9.2 mMol/L, 혈중 크레아티닌 농도는 2.5 mg/dL 로 기록되었다. 환자는 당뇨와 부종으로 경구혈당 강하제와 Spironolactone을 복용하고 있었고, 2주 전부터 관절통으로 meloxicam을 복용해왔다.

급성 신기능 감소증의 원인 중 약 20%는 약물로 알려져 있으며, 특히 노인들에서의 발생률은 66%에 달한다. 과거와 달리 현재는 고령의 환자가 많고, 당뇨와 심혈관계 질환의 유병률이 높고, 한 환자가 복용하는 약물도 많으며, 다양한 진단적 검사 또는 치료적 시술 시 사용되는 약물들이 많기 때문에 약물에 의한 신기능 손상의 가능성은 더욱 높아지고 있다. 이에 신독성과 관련된 약물들에 대해 간략하게나마 살펴 보고자 한다.

● 병태 생리

약물에 의한 신독성은 한가지 이상의 기전에 의해 나타나는 경우가 많은데, 기전들에는 사구체내 혈역학적 변화, 세뇨관 세포손상, 장 내 염증 유발, 결정 형성, 횡문근 용해증과 혈전성 미세혈관병 등이 있다. 기전과 대표적인 약물은 그림 1과 같다.

1. 사구체내 혈역학적 변화

건강한 젊은 성인에서는 분당 120mL 정도의 혈장이 사구체를 통해 여과되는데, 이를 위해 일정한 사구체내 압력이 조절이 필요하다. 예를 들어 체내 수분이 결핍된 경우 사구체로 들어오는 세입 동맥이 Prostaglandin에 의해 확장 되어 일정한 혈류량과 압력을 유지하게 된다. 또한 Angiotensin II에 매개된 세출동맥의 수축도 사구체내 압력을 유지하도록 돕는다. 하지만, 항 prostaglandin 효과가 있는 NSAIDs나 angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitors 또는 angiotensin receptor blockers(ARBs)는 사구체내 압력 조절을 방해하기 때문에 사구체 여과율의 감소를 일으킬 수 있다. 또한 Cyclosporine나 tacrolimus와 같은 Calcineurin 길항제는 용량에 비례하게 세입동맥을 수축시킬 수 있어 이로 인한 사구체 혈류량 감소를 유발할 수 있게 된다.

2. 세뇨관 세포 손상

세뇨관 내벽을 둘러 싸고 있는 세뇨관 상피 세포는 뇨의 농축과 재흡수를 담당하므로 약물의 농도가 높게 유지 되어 약물에 의한 부작용이 나타나기 쉽다. 특히, 미토콘드리아 기능을 방해하거나, 물질의 이동을 막거나, 산화 스트레스가 조장되거나 자유 라디칼을 형성하는 약제들은 세뇨관 세포를 손상 시킬 수 있다. 이러한 약물은 Aminoglycoside, amphotericin B, 항바이러스제제(adefovir, cidofovir, tenofovir, foscarnet), cisplatin, 조영제, zoledronate 등이다.

3. 신장내 염증 유발

다양한 약물이 사구체, 세뇨관, 세뇨관을 둘러 싸고 있는 간질(interstitium)에 염증을 일으킬 수 있고, 이는 섬유화로 영구적인 병변을 유발시킬 수 있다. 사구체염은 단백뇨, 혈뇨의 원인이 될 수 있으며, gold, hydralazine, interferon-alfa, lithium, NSAIDs, propylthiouracil과 pamidronate가 관련되어 있다. 급성 간질성 신염은 알리지 반응과 관계되며, 열감, 발적 그리고 호산구 과다증이 동반되기도 하지만 항상 그런 것은 아니다. 다양한 원인 약제가 있으나, Allopurinol, 항생제(beta-lactams, quinolones, rifampin, sulfonamides, vancomycin), 항바이러스제(acyclovir, indinavir), 이뇨제(loops, thiazides), NSAIDs, phenytoin, proton pump inhibitor(omeprazole, pantoprazole, lansoprazole), ranitidine 등이 보고되고 있다. 만성 간질성 신염은 calcineurin inhibitors(cyclosporine, tacrolimus), 항암제, aristolcholic acid가 포함된 한약제와 lithium 등이 원인 약제로 보고되고 있다. 또한, 구입하기 쉬운 Acetaminophen, aspirin, 그리고 NSAIDs를 과량으로 장기간 복용할 때도 발생했다는 보고가 있는데, 조기에 발견하지 않으면 섬유화로 인해 말기 신부전으로 진행될 수 있으므로 주의 깊은 복약지도가 필요하다.

4. 결정 형성

신기능 감소는 녹지 않는 결정이 원위 세뇨관에서 소변의 흐름을 막거나 간질염을 일으켜 발생할 수 있다. 결정을 생성할 수 있는 약물은 항생제(ampicillin, ciprofloxacin, sulfonamides), 항바이러스제제(acyclovir, foscarnet, ganciclovir, indinavir), methotrexate와 triamteren 등이 보고 되고 있다. 주로 약물의 농도와 소변의 pH가 중요한 역할을 한다. 암의 종류에 따라 항암제 사용 시 종양 용해 증후군이 발생 할 수 있고, 이에 의해 요산과 칼슘, 인에 의한 결정 축적이 발생할 가능성이 있다.

5. 횡문근 용해증

횡문근 용해증은 골격근의 손상으로 근세포내에 있던 Myoglobin과 creatine kinase 등이 혈장내로 유입되는 것으로 직접적인 신손상과 세뇨관 폐쇄로 인한 사구체 여과율 감소를 나타낸다. 근육통과 무력감, 그리고 검붉은 색의 소변을 보게 되는 경우가

흔하다. Statin은 이를 일으키는 대표적 약물로 1년에 10,000명당 0.44건 정도의 발병율이 보고되었다. 이밖에 Cocaine, heroin, ketamine, methadone, methamphetamine, alcohol 등이 보고 되고 있다

6. 혈전성 미세혈관병

혈전성 미세혈관병은 면역 매개 반응 또는 직접적인 신장의 모세 혈관 내피 세포에 대한 손상으로 발생할 수 있는데, Clopidogrel, ticlopidine, cyclosporine, mitomycin-C와 quinine 등이 원인 약제로 보고된 예가 있다.

● 예방

약물에 의한 신기능 감소는 위험도가 높은 환자 및 특정한 조건에서 호발되므로 환자와 연관된 위험인자, 약제와 연관된 위험인자를 파악하고 주의 깊은 관찰과 빠른 인지 및 중재를 통해 발생 빈도를 줄일 수 있다.

1. 환자와 관련된 위험성 평가

고위험군은 일반적으로 60세 이상의 고령, 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73m² 미만, 유효 순환 혈액량 감소된 상태, 여러 개의 신독성 약물 복용, 당뇨, 심부전 그리고 패혈증 환자군이다. 인종과 유전적인 영향도 있을 수 있으며, 남자에서 보다 위험성이 높은 것으로 알려져 있고, 설사, 이뇨제 사용, 부족한 식이 섭취가 있는 경우와 위에 열거된 위험 인자를 한 개 이상 가지고 있는 경우 위험성이 더 상승하므로 이들에게 투약 시 좀 더 세밀한 주의와 관찰이 필요하다.

2. 약물과 관련된 위험성 평가

Aminoglycosides, amphotericin B, cisplatin, 조영제와 cyclosporine 등은 고유한 신독성을 가지고 있으며, 기타 약제들은 사용 용량과 기간에 따라 결정 형성과 간질성 신염을 일으키는 경우가 많다. 두개 이상의 신독성 약물이 함께 사용되면 신독성의 위험도는 더욱 증가하므로 가능한 동시 사용을 피하는 것이 좋다. 조영제에 의한 신기능 감소는 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73m² 미만으로 감소된 당뇨병환자에서 호발하며, 탈수, 심부전, 70세 이상, 신독성 약물 동시 사용 시 위험도가 더욱 커진다. 예방을 위해 생리식염수 투여가 효과적이며, acetylcysteine의 예방 효과는 정립되어 있지 않다.

3. 예방 절차

약물에 의한 신 손상을 예방하기 위해서는 가능한 신독성이 적은 약물을 사용하고, 교정가능한 위험인자를 교정하고, 신기능을 평가하여 필요할 경우 투여 약물 양과 투여 기간을 조절하고, 신독성 약물의 동시 사용을 피해야 한다. 기본적인 신기능 평가는 사구체 여과율을 계산하고 이에 따라 약제의 투여 용량 및 기간을 조절하는 것이다. 대부분의 약물은 사구체 여과율이 50mL/min 미만인 경우부터 조절이 필요하다. 탈수 예방은 가장 중요한 예방 절차 중 한가지로, 먼저 환자의 수분 상태를 평가해야 한다. 특히, ACE inhibitors, ARBs, 그리고 NSAIDs와 같이 사구체내 혈액학적 변화를 일으키는 약물인 경우 탈수 교정은 매우 중요하다. 체내 유효 순환 혈액량 감소는 기립성 저혈압, 저혈압, 피부 탄력 감소 등으로 의심 할 수 있다. 최근에는 환자와 약물 정보가 고려되어 전산화된 처방 입력을 자동으로 통제하는 시스템이 개발되었고, 시험적으로 적용되고 있다.

4. 추적 검사

대규모 코호트 연구에 따르면 적절한 진단검사학적 추적 검사로 막을 수 있는 약물 부작용이 36%에 달한다고 한다. 기본 신기능을 파악하고, 신기능을 지속적으로 추적하면서 약물 투여를 조절해야 하며, 특히 고위험 환자군에서는 더욱 주의가 필요하다.

5. 빠른 인지와 빠른 중재

약물로 인한 신기능 감소는 대부분 가역적이므로 조기에 원인 약물을 중단하거나 감량하는 중재를 통해 예방이 가능하다. 일반적으로 신기능 감소는 혈중 크레아티닌의 상승을 통해 알게 되는 경우가 많은데, 표준 지침은 없으나, 혈중 크레아티닌이 50% 이상 증가하거나 기저 혈중 크레아티닌이 2.0 mg/dL 미만인 경우에는 0.5 mg/dL 이상 증가, 그 이상인 경우는 1.0 mg/dL 이상 증가 시 신기능 감소를 의심해야 한다. 신기능 감소가 의심되면 우선 의심 약제를 찾아내기 위해 처방전을 살피고, 없을 경우 최근 중단하거나 추가한 약을 의심하고 중재한다. 신기능 감소 진행을 막기 위해 혈압을 유지하고, 체액량을 적절히 조절하며 가능하면 잠시라도 다른 신독성 약물 투여를 중단하는 것이 필요하다.

참고문헌

- Cynthia AN. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician. 2008;78(6):743-750
- Jugen F, Richard J. Comprehensive clinical nephrology 4th edition. Elsevier 2010
- Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. Curr Opin Crit Care. 2005;11(6):555-565

약물에 의한 신기능 손상 II

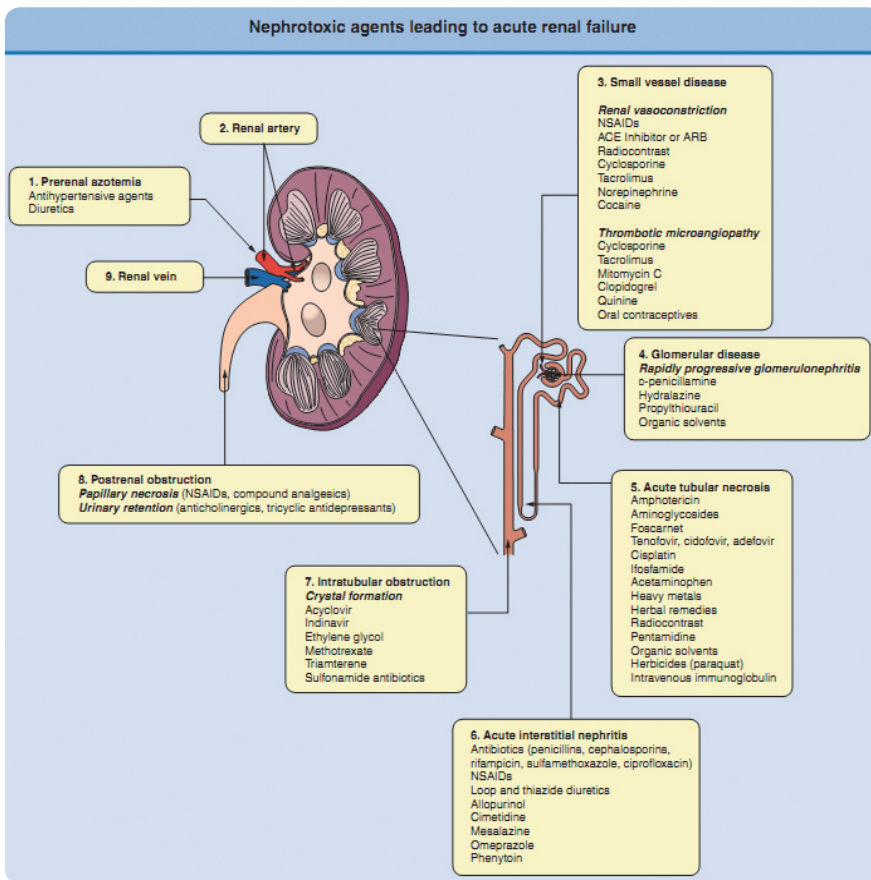


그림 1. 신기능 손상과 관련된 약물 (Comprehensive clinical nephrology 4th ed. p804)



증례 토론

환자의 이전 기록을 통해 한달 전 혈중 크레아티닌이 1.1 mg/dL였음을 확인하였고, 고칼륨혈증을 유발할 수 있는 약물을 2가지 복용하고 있었으며, 산행과 적절한 수분 보충이 되지 않은 탈수 상태로 인한 신혈류량 감소 상태에서 칼륨이 많이 함유된 녹즙을 먹었음이 확인 되어 이로 인한 고칼륨혈증이 발생하여 부정맥이 발생된 것으로 판단하였다. 수액요법과 calcium gluconate, insulin, kalimate를 이용한 치료로 환자의 혈중 칼륨 수치는 정상 수준으로 교정되면서 정상 심전도 소견으로 회복되었고, 환자의 증상도 호전되었으며 혈중 크레아티닌은 1.2 mg/dL까지 회복되었다. 환자에게 칼륨에 관한 식이 교육과 탈수 예방 교육을 시행하고 안정 시까지 수일간 관찰 후 퇴원하였고, 정기적인 외래 방문 예정이다. Spironolactone은 furosemide로 대체하고, meloxicam을 tramadol, acetaminophen으로 단기간 처방하였다.

Quiz정답

② Buflomedil

프랑스 건강제품위생안전청(Afssaps)을 포함한 유럽 의약품청(EMA)에서 말초순환장애와 뇌순환부전에 사용되는 Buflomedil 제제에 대하여 ‘심각한 신경계 및 심혈관계 부작용’ 위험과 낮은 유효성을 근거로 해당 품목의 판매중단 및 회수조치를 결정함에 따라, 식품의약품안전청에서도 2011년 8월 25일, 중앙약사심의위원회의 경구제에 대한 시판중단 및 회수조치 자문사항 등을 종합하여 판매중단 및 자발적 회수를 권고하였다.

8월 우수 보고자

2011년 8월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자중 **감염내과 김현경 전문의, 내과 김봉선, 정신과 이지원 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **굿모닝병원의 이은하 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2011. 08. 31.

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, 전하진, 이진아, 박은영

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