

| 특집 |

Drug-induced cardiovascular disorders

...국내 의약품 안전성 정보...

● '메토클로프라미드' 함유 단일제

식품의약품안전처는 '메토클로프라미드' 함유제제에 대하여 국내의 사용현황, 중앙약사심의위원회 자문 등을 종합 검토한 결과, 허가사항을 강화하는 안전조치를 실시한다고 밝혔다.

- 1세 미만 소아에게 사용을 금지하고, 소아에게 사용하는 경우 항암화학요법으로 유발되는 구역·구토 예방과 수술 후에 구토 치료를 위한 2차 치료제로만 사용하게 했다.
- 단일제 효능·효과 중 '소화기능이상', '수술 및 방사능치료 보조제' 적응증을 삭제하고, 최대 권장용량과 최대 치료기간을 제한하였다.
- 아울러, '1세 미만 소아 사용금지'에 따라 '메토클로프라미드' 함유제제를 의약품적용(DUR) 특정연령대금지 의약품으로 추가 공고할 예정이다.

식약처는 앞서 7월 30일에 국내 의학전문가에게 '메토클로프라미드' 함유제제를 사용하는 경우 부작용 위험을 줄이기 위해 최대 5일까지 처방할 것을 당부하는 등의 의약품 안전성 서한을 배포한 바 있다. 참고로, 유럽의약품청(EMA)은 올해 7월에 '메토클로프라미드' 함유 제제의 심각한 신경계 위험을 최소화하기 위한 허가 변경을 권고하였다.

식약처는 이번 조치와 관련하여 의학전문가들에게 적절한 다른 치료법과 의약품으로 대체하고, 변경 허가사항에 유의하여 처방·투약 및 복약지도 할 것을 요청하였다.

-KFDA, 24/OCT/2013-

...해외 의약품 안전성 정보...

● Iclusig® (Ponatinib)

미 FDA는 백혈병 치료 약물 Iclusig®(ponatinib)을 투여 받은 환자에게 혈관이 좁아지고, 생명을 위협하는 심각한 혈전이 빈번하게 보고된다고 밝혔다. 시판후 조사에 따르면 Iclusig®을 투여받은 환자에게 심장마비로 사망, 심혈관질환 악화, 뇌졸중 등의 심각한 부작용이 보고되고 있다.

Iclusig®은 다른 치료에 반응하지 않은 만성골수성백혈병, 급성임파구성백혈병 치료에 사용된다. 2012년 12월에 FDA 승인되었고 혈전의 위험에 대해 라벨에 주의 경고되었다. 최근에 Iclusig®을 투여받은 모든 환자의 20%에서 혈전이 생기거나 혈관이 좁아지는 부작용이 보고되었다. FDA는 Iclusig®투여 치료 유익성이 위험성을 상회하는지 고려하고 Iclusig®투여 환자에게 가슴통증, 팔, 등, 목, 턱 등의 통증, 숨가쁨 같은 심장마비의 징후나, 뇌졸중의 증상을 경험할 경우 즉시 알리도록 주의를 주어야 한다.

-FDA, 11/OCT/2013-

● Tygacil® (Tigecycline)

미국 FDA는 항생제인 Tygacil®(tigecycline)이 사망의 위험성 증가와 관련성이 있다고 새로 경고를 추가하였다. Tygacil®은 복합성 복부내 감염 및 복합성 피부 및 피부 조직 감염 치료제로 사용하는 항생제이다. Tygacil®은 약제 내성 그람 양성균에 활성을 가지고 있는 광범위 항생제이며, 화이자에 의해 시판되었고 2005년 6월 15일 FDA 승인되었다.

FDA는 Tygacil®이 투여된 환자에게 사망의 위험성이 증가하였다고 경고하였다. 시판 전후 데이터를 분석하여 Tygacil®은 시중의 다른 항생제와 비교하여 사망의 위험성이 0.6%증가하였다고 보고하고 Tygacil®은 다른 치료제로 대체되지 않은 경우에만 사용하도록 권고하고 있다.

-FDA, 27/SEP/2013-

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

· 의약품 안전성 정보	1면
· Drug-induced cardiovascular disorders	2-3면
· 의약품안전원 2013핑크리본 사랑마라톤 대회 참가	4면



만화로 보는 ADR



※ ADR : Adverse Drug Reaction

Drug-induced cardiovascular disorders

중앙대학교병원 순환기내과 김은영

약물의 심혈관 독성(cardiovascular toxicity)에 대한 반응은 심부전, 심허혈, 고혈압, 부정맥 등으로 나타날 수 있다. 심혈관 독성을 가지는 약물에는 크게 두 종류가 있는데, 첫 번째는 심장질환 치료제로 사용되는 약물이 심장 독성을 일으키는 경우이고, 두 번째는 타 질환의 치료제로 사용되는 약물이 심혈관 독성을 일으키는 경우이다. 전자의 경우 심혈관 독성은 심장질환 치료제의 약물 효과가 극대화 되어 심장 기능에 좋지 않은 영향을 미칠 때 나타난다. 일례로 1991년 진행된 CAST 연구에서는 심근경색 후(post-myocardial infarction) 환자에서 항부정맥제를 사용한 경우 오히려 부정맥의 발생을 증가시켜 사망률이 높아진 것으로 나타났다. 강심제로 사용되는 digitalis 와 같은 약물도 부정맥을 유발하여 심근손상을 일으킬 수 있으며, 카테콜아민(catecholamines)의 경우 약물의 효과를 통한 것보다는 약물에 의한 산화적 스트레스(oxidative stress)를 통해 심장손상을 일으킬 수 있다.

심장질환이 아닌 타 질환에서 사용되는 치료제의 경우에도 여러 종류의 약에서 다양한 심혈관 독성이 보고되고 있다. 대표적으로, 항암제로 쓰이고 있는 안트라사이클린(anthracyclines)류는 항암효과가 뛰어난데도 불구하고 심장독성으로 좌심실 부전을 일으키는 것이 밝혀져 그 사용이 제한되고 있다. 심장독성 위험은 항암제의 용량이 누적됨에 따라 증가하며, 550 mg/m² 이상 축적되었을 때 7~26% 에서 심부전이 발생하는 것으로 되어 있으나 이보다 적은 용량에서도 심장 독성이 발생할 수 있다. 유방암의 치료에 주로 사용되고 있는 표적 치료제 Herceptin[®] (trastuzumab)의 경우 7~28% 정도에서 심부전이 발생하는 것으로 보고되고 있으며, Bevacizumab, sunitinib, sorafenib 같은 혈관신생을 막는 혈관내피세포성장인자(Vascular endothelial growth factor, VEGF) 길항제의 경우 약제에 따라 다르지만 4~43%의 빈도로 고혈압을 유발한다고 알려져 있다. 약물에 의한 심부전은 가역적일 수 있으나 대부분 비가역적이며, 심한 경우에는 심장이식을 받아야 할 수도 있다. 그러므로 심장독성이 있는 항암제를 투여 받기 전과 투여 받는 도중 심장초음파 등의 검사를 시행하여 심장기능을 알아보고, 약물의 용량이 일정량 이상 초과되지 않도록 신경 써야 한다.



Cyclooxygenase-2(COX-2) 선택적 억제제는 전통적인 비스테로이드성 항염증제 (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)의 위장관계 부작용과 혈소판에 미치는 영향을 최소화하는 이상적인 NSAID로 개발되었으나 연구 결과 부종과 고혈압 등의 심혈관계 질환의 위험성이 있는 것으로 확인되어, 심기능이 저하된 환자에서 사용에 주의를 요한다. 부종과 고혈압 발현율은 COX-2 선택적 억제제 사이에서도 차이가 있으며, VIOXX[®] (rofecoxib)의 경우는 고용량에서 심혈관 질환 및 뇌졸중의 발생률이 증가하여 제품 생산 및 판매가 중단 되기도 하였다. 삼환계 항우울제(tricyclic anti-depressant, TCA)는 우수한 치료효과로 우울증 환자의 주 치료 약물로 사용되었으나,

과량복용 시 치명적인 심장 독성 증상과 이로 인한 높은 사망률이 밝혀지면서, 1990년도 이후부터 비교적 독성 증상이 적다고 알려진 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)와 이후 개발된 새로운 항우울제로 처방이 교체되고 있다. 위장 운동 촉진제로 사용되는 시사프라이드(Cisapride)나 경구 당뇨병 치료제인 Avandia®(rosiglitazone)에서도 부정맥과 심혈관계 부작용이 보고 되었다.

이 외에도 최근에 개발된 신약들이 심장치료제뿐만 아니라, 다른 질환 치료제로 쓰이는 약물임에도 불구하고 심혈관 독성이 유발되는 경우가 꾸준히 보고되고 있는 실정이며, 이러한 심혈관계 부작용은 다른 곳에서 나타나는 부작용보다 더 치명적이므로 심혈관 부작용을 일으키는 약물의 종류를 파악하고 대처하는 것이 매우 중요하다.

〈 표 1 〉 심장질환과는 다른 타 질환의 치료제로 사용되는 약물의 심혈관 부작용

분 류	약 물	심장독성반응
항암제	Doxorubicin Daunorubicin Trastuzumab	심부전
혈관내피세포성장인자 (VEGF) 길항제	Bevacizumab Sunitinib Sorafenib	고혈압
COX-2 선택적 억제제	Celecoxib Rofecoxib Valdecoxib	부종 고혈압
항우울제	Amitriptyline Desipramine Protriptyline	QT 간격 연장 고혈압
항정신성약물	Phenothiazines Chlorprothixene Thiothixene	고혈압 QT 간격 연장 PR 간격 연장
항생제	Azithromycin Clarithromycin Levofloxacin Moxifloxacin	QT 간격 연장 부정맥
항균제	Amphotericin B Flucytosine	심부전, 심실빈맥 심장마비
당뇨병 치료제	Avandia®(Rosiglitazone)	부정맥, 심장마비
위장관 질환 치료제	Cisapride	QT 간격 연장, 심실빈맥

의약품안전원, 2013핑크리본 사랑마라톤 대회 참가

한국의약품안전관리원 최연정 연구원

한국의약품안전관리원(이하 의약품안전원)은 지난 10월 13일(일) 한국유방건강재단 주최의 '2013핑크리본 사랑마라톤 서울대회'에 참가하였다. 핑크리본 사랑마라톤은 우리나라 여성암 1위인 유방암 관리에 대한 경각심을 일깨우고 유방건강에 대한 의식을 높이기 위해 진행되는 행사로 의약품안전원 직원 및 가족 등 총 40여명 이 참여하였으며, 한국유방건강재단에 참가비 전액을 기부금으로 전달하였다.

서울 여의도공원 문화광장에서 진행된 핑크리본 사랑마라톤대회에는 약 1만 5,000여명의 시민들이 참가하였으며, 의약품안전원은 부스를 설치하고 임신부 의약품 안전사용, 소아의 의약품 안전사용, 부작용신고센터안내 등 의약품안전원에서 마련한 일반인 대상 홍보물을 배포하였다. 이번 대회 참여를 통해 시민들에게 의약품안전원을 소개하고 부작용 보고의 필요성을 교육·홍보하는 자리가 되었다.

앞으로도 의약품안전원은 대국민 대상의 주기적인 부작용 보고 활성화 홍보 활동을 펼쳐나갈 것으로 기대한다.

-KIDS, 24/OCT/2013-



10월 우수 보고자

2013년10월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자중 **순환기내과 양형모, 내과 유은수, 임은수 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **도병원약국의 이기쁨 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2013. 10. 31

E-mail adr@ajou.ac.kr

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

발행인 | 박해심

443-721 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동 산5) 아주대학교병원 지역약물감시센터

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진욱, 전하진, 김셋별, 김세희

* 본 소식지는 2013년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.