

특집

항생제의 약물 유해 반응의 관리



· · · 국내 의약품 안전성 정보 · · ·

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 항생제의 약물 유해 반응의 관리 2~4면

● ‘메토클로프라미드’ 성분 함유 단일제 안전성 서한

최근 스위스 의료제품청(Swissmedic)에서 소환기관용약으로 사용되는 ‘메토클로프라미드’ 성분 함유 단일제의 ‘추체외로’ 부작용으로 동 성분 제제의 원개발사인 사노피아벤티스사의 제출의견을 토대로, 소아에 주의하여 사용할 것을 권고하는 한편 허가사항을 개정할 계획이라고 밝혔다. 이번 조치는 신생아(생후 1개월 미만) 및 1세 미만 소아에 대한 동 성분제제의 약물동태학적 데이터 및 안전성 프로파일을 분석한 결과, 신생아에서 ‘메토클로프라미드’ 성분의 배설 감소 경향이 밝혀졌으며, 시판후 조사 결과 1~18세 소아에 비해 1세 미만 소아에서 ‘추체외로’ 부작용 발생 위험이 상대적으로 높게 나타났음에 의한 것으로, Swissmedic에서는 동 제제에 대하여 1세 미만 소아 금기 및 소아·청소년(1~18세)에 사용하지 않을 것을 권고하였다. 이에 KFDA에서는 해당 품목의 안전성·유효성 전반에 대한 평가를 통하여 허가사항 변경 등 필요한 조치를 취할 계획이다.

- KFDA, 28/NOV/2011 -

● ‘부플로메딜’ 함유 주사제 판매중지 및 회수 조치

식약청에서는 2011년 12월 2일자로 혈관확장제 ‘부플로메딜’ 성분 함유 주사제에 대해서 판매중지 및 회수조치를 실시하였다. 이는 유럽 의약품청(EMA)에서 프랑스 건강제품위생안전청(Afssaps)이 안전성 문제를 제기함에 따라, 동 제제의 위해성·유효성을 평가한 결과 ‘심각한 심장 및 신경계 부작용’ 위험이 유효성을 상회한다는 결론으로 주사제를 포함한 모든 ‘부플로메딜’ 함유 제제의 시판허가 중단을 권고함에 따른 것으로, 앞서 식약청에서는 프랑스를 포함한 유럽 EMA의 판매중단조치 결정과 국내 제약업체의 안전성·유효성 미입증에 따라 2011년 8월 25일자로 ‘부플로메딜’ 함유 경구제에 대하여 시판중지 및 회수를 권고한 바 있으며, 제약업체에서 제출한 안전성·유효성 입증자료에 대한 검토 및 중앙약사심의위원회의 자문결과 등을 종합하여, 국내 주사제에 대해서도 최종 판매중단 및 회수조치를 실시할 예정이다.

- KFDA, 02/DEC/2011 -

● ‘인산일수소나트륨·인산이수소나트륨’ 성분 함유 제제

최근 일부 언론에서 보도된 바와 같이 경구용 ‘인산일수소나트륨·인산이수소나트륨’ 제제가 안전성·유효성이 입증된 적응증인 ‘변비시 하제’ 이외의 ‘장세척’ 용도로 병·의원 등에서 사용됨에 따라, 이에 따른 부작용 발생 등 안전성 문제가 우려되고 있다. 2008년 미국 FDA의 ‘경구용 인산나트륨제제’ 사용 시 급성 신장 손상의 하나인 ‘급성인산신장병증’ 발생 관련 정보에 따라, 식약청에서는 동 제제의 처방·투약에 유의할 것을 내용으로 하는 안전성 속보(2008. 12. 12)를 배포한 바 있다. 대장내시경 전에 장세척을 위해 경구용 인산나트륨 제제를 투여 받은 환자에서 드물지만 중증의 급성인산신장병증이 보고되었으며 몇몇의 환자에서는 신장 기능의 영구적 장애를 초래하였고 몇몇의 환자에서는 장기투석이 요구되었음이 현재 해당 약제의 허가사항에 반영되어 있다.

- KFDA, 26/DEC/2011 -



만화로 보는 ADR

항생제 [항 : 생제]

[명사] <약학> 미생물이 만들어내는 항생 물질로 된 약제. 다른 미생물이나 생물 세포를 선택적으로 억제하거나 죽인다.

나는 항생제다

나도 세균들을 혼내주곤 하지...

조기 발달된 애가 내 담당... 가소운... 초라한

간혹 놈들은 영양해져서 우습게 봤다가 큰일... 기약!

나는 더욱 진화하여 울트라 캡슐 브로드 스펙트럼 항생제가 되었지.

사이드에인물 붙여 공격력이 강화되었어. 데리버티브를 모디파이래서 놈들이 나를 못알아보게 했지.

바주카포 장착

중국어! 다중어!

니들 못하니? 나도 좀 살자...

너 말다했어? 아야! 지금껏어? 막까자는 거? 고소할거야

고소는 어무나해?

※ ADR : Adverse Drug Reaction

항생제의 약물 유해 반응의 관리

아주대병원 감염내과 임 승 관 / 약제팀 전 하 진

항생제는 사람이나 동물의 진핵세포(eukaryotic cell)에는 존재하지 않고, 세균의 원핵세포(prokaryotic cell)에만 존재하는 구조물만을 공격하는 선택적 독성(selective toxicity)을 갖고 있기 때문에 인체에 투여할 수 있다. 예를 들어 페니실린 같은 beta-lactam계 항생제는 사람의 세포엔 존재하지 않는 세포벽의 peptidoglycan 합성을 억제하는 기전으로 작용하기 때문에 세균의 증식은 저해하지만 사람의 세포에선 안전할 수 있다. 또, trimethoprim-sulfamethoxazole은 세균의 엽산 대사 과정을 차단하여 세포의 생존을 억제하지만, 사람은 엽산을 외부 영양소의 섭취로부터 얻기 때문에 안전하다. 하지만 이렇게 선택적 독성의 개념으로 디자인 된 약물이라 할지라도, 실제 생체 내에 투여할 경우 여러 장기에서 직접적인 독성을 보이기도 하고, 과민 면역 반응을 유발하는 등 다양한 기전으로 약물 유해 반응이 발생한다. 약물 유해 반응의 종류는 매우 다양하며, 그 심각성 수준 또한 마찬가지이다. 실제로 지역 약물 감시 센터의 통계 자료에서도 항생제는 유해 반응 보고 사례의 34.0%를 차지하고 있을 정도로 약물 유해 반응의 흔한 원인이다.

항생제의 유해 반응에 대한 인식과 대처는 항생제 치료 발전의 역사 자체이다. Penicillinase를 분비하는 포도알균에 대처하기 위해 처음 개발된 methicillin은 간질성 신염(interstitial nephritis)의 문제 때문에 현재는 임상에서 거의 사용되지 않고, 혐기균 치료제의 대표 약물이었던 chloramphenicol도 재생불량성 빈혈 같은 드물지만 치명적인 부작용의 발생 가능성과 대안적 약제의 도입으로 현재는 그 사용이 매우 제한적이다.

신약 도입을 위한 임상 연구 방법론이 과거보다 체계화되고 약물의 안전성에 대한 기준과 평가 요건이 강화되면서, 수십 년 간 사용되었던 고전적인 항생제보다 상대적으로 안전한 약물이 개발되기도 한다. 그 결과 항균력의 수준이 서로 비슷하다면, 안전성 자료가 우수한 새로운 약물에 대한 선호가 발생하며 항생제약품 시장에선 경쟁적 우열이 발생하게 된다. 약물 사이의 효과 및 안전성에 대한 비교 임상 시험 자료가 축적되면 이는 결국 학계의 공식적인 진료 지침에 반영된다. 침습성 진균 감염병 치료 지침에서, 과거에 많이 활용되었던 amphotericin B deoxycholate가 점차 lipid formulation amphotericin B나 새로 개발된 triazoles, echinocandine계 약제 등으로 대체되어 가는 것이 대표적인 예이다.

식품의약품안전청의약품 승인 허가 전에 시행된 임상 시험에서는 크게 주목 받지 않았던 특정한 유해 반응이 실제 약물이 도입되고 임상에서 광범위한 처방이 이루어지면서 확인되는 경우도 있다. 즉 시판 후 연구를 통해 보다 큰 규모의 자료가 확보되면, 매우 드문 빈도로 일어나는 중대한 유해 반응이 새로 발견되거나, 통계학적 검정 능력이 보다 철저하게 확보됨으로 인해 문제가 확실히 인식되곤 한다. 폐렴알균을 주된 목표로 개발되었던 3세대 fluoroquinolone 약물 중 gatifloxacin이 혈당 조절 장애의 문제로 2006년 시장에서 사라지게 된 것 등이 최근의 대표적인 예이다.

항생제 관련 유해 반응은 약제의 계열별로 공통된 점이 있기도 하지만, 약물 개개 별로 다르게 발생하기도 한다. 계열별로 발생하는 항생제 유해 반응의 대표적인 예는 아래 표와 같다. (약제 성분 개개의 유해 반응은 짧은 지면에서 모두 다루기 어려우므로 교과서와 약전을 참고할 것)

표 1. 항생제 계열에 따른 주요 유해 반응

| 항생제 계열 | 유해 반응 |
|--|------------------------|
| Beta-lactam계, Sulfonamide계, Quinolone계 | 약열, 약물발진 |
| HIV protease 저해제 | 지질대사 이상, 지방이상증, 당대사 이상 |
| Macrolide계 | 구역, 구토, 복부 불쾌감, 설사 |
| Aminoglycoside계 | 이독성, 신독성 |
| Beta-lactam계 | 프로트롬빈 시간 연장 |
| 항녹농균 효과를 갖는 penicillin계 | 혈소판 응집 장애 |

항생제 유해반응은 인체의 장기/계통에서 매우 다양하게 발생한다. 지역약물감시센터의 유해반응 보고 자료를 통해 그 빈도를 살펴보면 피부 발진과 관련한 문제가 가장 흔하게 보고되고, 위장관계 문제, 혈구감소증과 같은 혈액세포 이상, 약열 등이 그 다음 순이다. 이는 실제 이런 유해반응이 상대적으로 흔하게 발생하기 때문이거나, 위와 같은 문제들이 환자의 증상 호소나 의료진의 진찰을 통해 인지되거나, 또한 자주 시행하는 간단한 혈액검사 결과를 통해 쉽고 빠르게 인지되기 때문이기도 할 것이다.

약물적인 측면에서만 단순화해 말한다면, 세균 감염병 환자의 치료 성적은 의료진이 원하는 항생제의 살균 효과(favorable effect)와 원하지 않는 부가 효과(adverse effect) 사이의 균형에 의해 결정된다. 따라서 좋은 진료를 하기 위해선 투여하고자 하는 약물의 효과를 최대로 얻으려는 노력 못지 않게 약물의 유해 반응 발생을 최소화 하는 데 집중해야 한다. 유해 반응의 발생 혹은 발생 후 피해를 최소화하기 위해선 다음의 과정들이 종합적으로 실천되어야 한다.

① 유해 반응이 발생할 가능성에 대한 면밀한 검토(risk factor analysis)

예; 허혈 상태에 빠져 있거나 이미 신독성의 위험 약물이 투여되고 있는 경우 glycopeptides, aminoglycosides 같은 신독성 위험이 있는 항생제 처방을 최대한 자제하거나 다른 대안적 약물을 고려하는 것, 페니실린계 항생제 투여 전 아나필락시스 등 약물 과민 반응에 대한 경력을 철저히 조사하는 것, 과거 의무 기록을 면밀히 검토하여 환자의 약물 유해 반응 자료를 확인하는 것, 동시에 투여하는 다른 약제와의 상호 작용에 의해 투여하려는 항생제의 혈중 농도 증가 가능성을 검토하는 것

② 유해 반응을 줄이기 위한 사전 예방 조치 수행(protective action)

예; 신독성 위험이 있는 항생제를 투여하기 전 탈수를 예방할 수 있는 충분한 수분 공급을 하는 것, amphotericin B 제제 투여 전 acetaminophen이나 저용량 스테로이드를 전 처치하는 것.

③ 문제 발생을 조기에 확인하기 위한 적극적인 감시(clinical and laboratory monitoring)

예; 신독성 위험이 있는 항생제를 투여하며 매일 소변량을 측정하는 것, flucytosine같은 골수 독성이 있는 항생제를 투여하면서 CBC검사를 정기적으로 시행하는 것, amphotericin B 제제 투여 중 전해질 수치를 정기적으로 확인하는 것, 신기능의 변화가 있는 환자에게 vancomycin을 투여할 때 혈액 내 약물 농도를 측정(therapeutic drug monitoring, TDM)하는 것

④ 새로운 문제와 약물과의 관련성에 대한 빠른 인식(early recognition)

예; 혈구감소증, 간효소수치 상승, 피부 발진, 발열 등 새로운 이상 반응이 발생했거나 해결 되지 않을 때 항생제 부작용과의 연관성을 우선 검토하는 것, 판단이 어려울 때 경험 있는 전문가에게 문제의 판단을 의뢰하는 것(약물 유해 반응 보고 시스템 활용)

⑤ 문제 인식 후 적절하고 빠른 대처 (appropriate and fast response)

예; 항생제 과민 반응이 의심될 때 약물의 투여 중지 결정을 빠르게 내리는 것, 기존의 약물을 철회한 경우 대안적인 항생제로의 교체를 적절히 수행하는 것, 발생한 문제의 교정을 위한 치료적 조치를 상황에 맞게 수행하는 것.

당연한 얘기지만, 약물의 유해 반응은 미리 예측할 때에만 적절한 대비가 가능하다. 즉 바람직한 감염병 진료는 항생제 투여에 따른 단순한 기대만으로 달성되는 것이 아니며, 약물이 초래할 수 있는 유해 반응에 대한 지식과 경험의 축적을 통해 가능해 진다. 따라서 어떤 약물을 사용하기 전에 그 약물의 유해 반응 목록을 철저히 숙지하는 것은 기본이 되는 일이다. 특히 수련 과정에 있는 아직 경험이 적은 의료인이나, 특정한 약물을 처음 사용해 보는 경우, 아직 유해 반응 자료가 불충분한 신약을 투약하게 되는 경우 등에서 약물 정보를 보다 꼼꼼히 확인하는 일을 게을리하면 안 된다. 아주대학교 병원의 경우 약품정보실에서 간략히 정리한 원내 약전과, KIMS사의 약전 정보를 SMART 프로그램에서 직접 제공하고 있고, 인터넷 접속이 가능한 PC에선 UpToDate 홈페이지를 통해 Lexi-Comp사의 약전을 활용할 수 있다. 외국의 유해 반응 역학 자료와 국내의 현실이 다를 수 있으므로, 좋은 자료를 대규모로 정확히 수집하는 것 역시 중요한 일이다. 따라서 지역약물감시센터의 약물유해반응 보고 사업에 보다 많은 관심이 쏟아져야 한다.

모두가 잘 알고 있듯 약물학(pharmacology)은 곧 독성학(toxicology)과 다르지 않다. 항생제 치료의 성공을 위해선 우리가 원하는 효과와 원하지 않는 효과 사이의 균형(balance)을 관리할 수 있어야 한다. 약물 유해 반응은 우리의 소박한 바램처럼 뜻대로 제거하거나 피할 수 있는 일이 아니며, 의료진의 관심 속에서 신중히 그리고 꾸준히 관리되어야 할 상대임을 잊지 않아야 한다.

그림 1. 약제 종류별 유해 반응 보고 (2010년, 아주대학교 지역약물감시센터 자료)

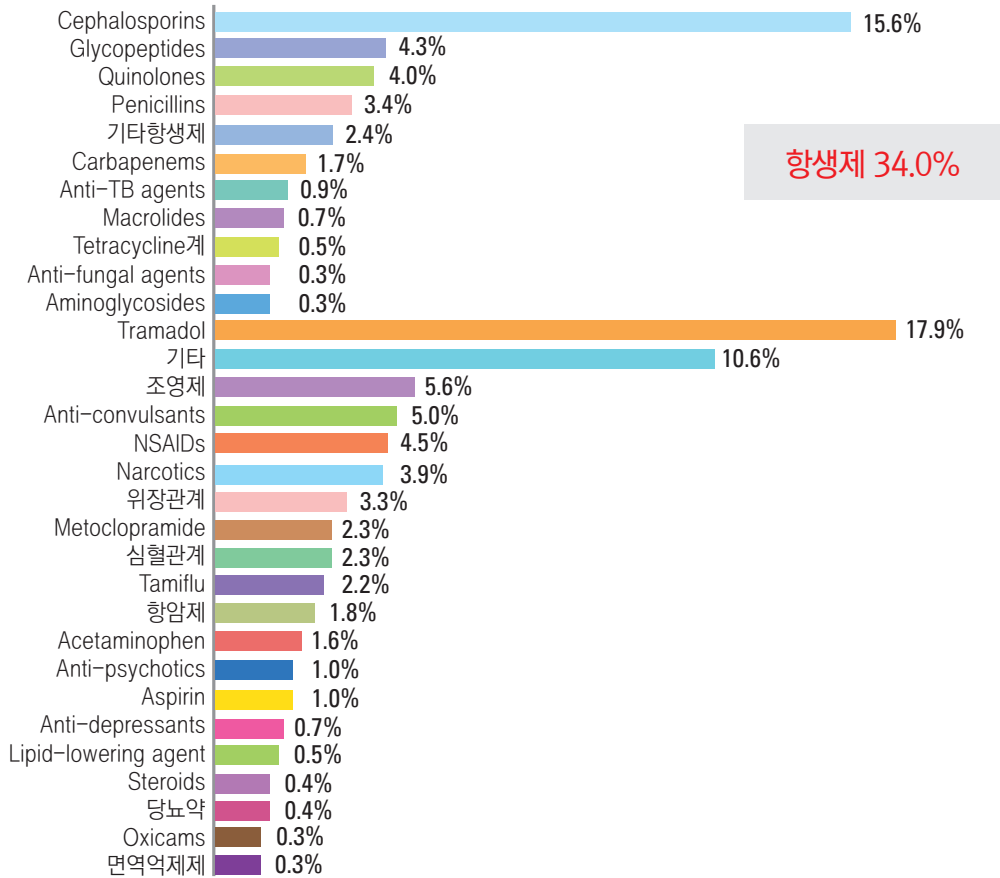
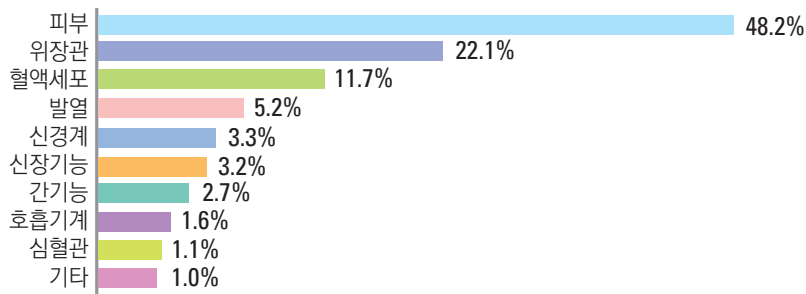


그림 2. 항생제 약물유해반응 보고 분류 (2010년, 아주대학교병원 지역약물감시센터 자료)



12월 우수 보고자

2011년 12월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자중 가정의학과 송고은, 내과 황선혁 전공의, 재활의학과 정길용 전공의가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역보고자 중 국군수도병원의 박정선 약사가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2011. 12. 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.