

| 특집 |

벤조다이아제핀계 정신과 약물의 부작용

...국내 의약품 안전성 정보...

● '졸피뎀' 함유 제제

최근 미국 식품의약국(FDA)은 불면증치료제로 사용되는 '졸피뎀 타르타르산염(Zolpidem tartrate)' 함유 제제에 대하여 복용 후 다음날 운전 등 활동에 지장 초래 위험과 관련하여 일일권장복용량을 낮추도록 관련제 품 제조사에 요구하는 한편 의료진 및 환자에게 주의권고하였다.

이번 조치는 동 제제에 대한 최근 임상연구에서 일부환자(특히 여성)에서 혈중 약물농도가 다음날 운전 등의 활동에 영향을 줄 정도로 높게 나타남에 따른 것으로, 서방형 제제 복용환자에서 이러한 위험성이 가장 높게 나타났고 여성의 경우 동 성분이 체내에서 더 늦게 배설되기 때문에 남성보다 더 취약할 수 있다고 밝혔다.

아울러, 미국 FDA는 동 제제의 허가사항에 이러한 위험성이 이미 반영되어 있으며, 다른 불면증 치료제에 대해서도 평가 증임을 밝혔다. 이에 식품의약품안전청에서는 조속한 시일 내에 해당 품목의 안전성·유효성 전반에 대한 평가를 통하여 허가사항 변경 등 필요한 조치를 취할 계획이다.

- KFDA 14/JAN/2013 -

● '트리답티브®정' 판매중지 및 회수 조치

식품의약품안전청은 2013년 1월 15일자로 고지혈증 치료제인 '트리답티브®정'에 대하여 판매중지 및 회수 조치를 실시하였다. 최근 유럽 의약품청의 약물감시위해평가위원회(PRAC; Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)가 '트리답티브®정'을 대상으로 한 임상시험 자료를 평가한 결과, 동 제제가 ▲ 심장마비, 뇌졸중 등의 중요 혈관 질환의 발생 위험을 유의적으로 감소시키지 못하였고 ▲ 출혈, 근육쇠약, 감염 및 당뇨 등의 중대한 유해사례가 스타틴계 약물에 비해 유의적으로 높게 발생하는 등 위험성이 유의성을 상회한다는 판단에 따라 판매중지를 권고하였으며, 유럽 의약품청에서는 CHMP의 검토를 거쳐 최종 조치를 취할 것이라고 밝혔다.

이에 식품의약품안전청은 국내 수입업체인 한국엠에스디와 협의하여 판매중지 및 자발적 회수를 조치하였다. 의약품전문가들에게는 신규 환자에 대한 처방을 중단하고, 이 약을 복용하는 환자에 대해서는 개별 환자의 상태를 고려하여 적절한 대체약으로 변경하며, 환자에게 동 제제와 관련된 정보사항에 대해 알릴 것을 권고하였다. 또한 현재 '트리답티브®정'을 투여 중인 환자의 경우 의약품전문가와 다른 대체 치료 방법 등에 대해 상의하고, 의사와 상의없이 고지혈증 등 이상지질질의 치료를 중단하지 말 것을 권고하였다.

- KFDA 15/JAN/2013 -

● '초산시프로테론, 에치닐에스트라디올' 복합제

최근 프랑스 국립의약품건강제품안전청(ANSM)은 2013년 1월 30일자로 여드름 등 여성의 안드로겐 의존성 질환 치료제인 '초산시프로테론(Cyproterone Acetate), 에치닐에스트라디올(Ethinylestradiol)' 함유 복합제에 대하여 시판중지 계획을 발표하였다.

이는 동 의약품의 '여드름' 적응증 관련 유의성 및 위해성 관련 자료를 검토한 결과, ▲ 동 의품을 복용한 여성에서 복용하지 않은 여성보다 정맥혈전색전증 위험성이 4배 더 높았으며 ▲ 여드름 치료 관련 대체의약품이 있는 점을 고려했을 때 동 의약품의 위해성이 유의성을 상회한다는 결론에 따른 것이다.

또한, 프랑스 ANSM은 환자들에게 다음 진료 시 의료진과 상의하도록 하고, 의료전문가에게 동 의약품에 대한 처방중지를 권고하였다. 유럽 의약품청(EMA)에서는 프랑스 ANSM의 요청에 따라 유럽차원에서 동 의약품의 유의성·위해성 평가를 착수하였다.

이에 식품의약품안전청에서는 동 의약품에 대하여 국외 조치사항 모니터링, 국내 부작용 보고자료 분석, 대체약품 검토, 필요시 중앙약사심의위원회 자문 등을 통해 필요한 조치를 신속히 취할 계획이며, 의약품전문가에게 이러한 사항을 유념하여 우리의 검토 및 조치결과가 나오기 전이라도 꼭 필요한 경우 외에는 가급적 처방 및 조제를 자제할 것을 당부하였다.

- KFDA 31/JAN/2013 -

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 벤조다이아제핀계 정신과 약물의 부작용 2면
- 2012년도 본원 Benzodiazepine계 약물 유해사례 분석 3면
- 지역약물감시센터 확충 4면



한국의약품안전관리원
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR

벤조다이아제핀계 약물 (Benzodiazepine)



일반적으로 항불안제 혹은 진정-수면제로 분류된 불안, 불면 뿐 아니라 알코올 금단증상, 경련성 질환 등에도 폭넓게 사용됨.

하지만 약은 '양날의 칼'과 같아서...
진정작용 및 수면능력이 저하로 운전이나 위험한 기계의 조작은 피해야 하고
약을 먹었더니 차분해지는 느낌...
이봐! 우릴 다 죽일 셈이야?
눈감고도 운전하겠는걸...

장기투여 시 의존, 금단증상이 발생할 수 있으므로 치료중단 시 점차적으로 감량해야 합니다.

스크림~
약을 갑자기 끊었더니 심장이 뛰고, 열감이 오르고 불안해요.
약이 모자라, 약이 모자라...

그 밖에도 기억장애 및 공격적인 행동을 유발할 수 있습니다.
양날의 칼은 당신의 손에!
전하진(아주대병원)

※ ADR : Adverse Drug Reaction

벤조다이아제핀계 정신과 약물의 부작용

계명의대 정신건강의학과 정성원

정신의학의 치료는 생물학적 치료와 정신사회적 치료로 크게 나눌 수 있으며 생물학적 치료는 약물치료가 주가 되고 있다. 정신과 약물이 개발되기 전까지는 정신분석학 등의 정신치료가 성행하였으나 그 후 약물치료가 보다 효과적이고 신속한 치료기법으로 자리를 차지하게 되었다. 벤조다이아제핀은 일반적으로 항불안제 혹은 진정-수면제로 분류가 된다. 급성 불안과 흥분상태를 조절하기 위한 일차약물로 사용이 되고 있으며, 경구투여 뿐만 아니라 근육 또는 정맥주사로도 사용이 된다. 1960년대에 개발이 된 chlordiazepoxide가 항불안제로 사용이 되면서 정신과 치료 영역에서 약물치료가 차지하는 비중이 점차 커지게 되었다. 그 후 diazepam을 비롯한 여러 약물들이 불안과 불면을 조절하기 위해서 사용되었으며, 알코올 금단증상, 경련성 질환 등에도 폭넓게 사용되고 있다. 이처럼 벤조다이아제핀 제제들은 정신과 약물중에서 가장 빈번하게 처방이 되고 있지만 의존의 위험성이 있으므로 처방을 할 때 신중하여야 한다. 벤조다이아제핀의 작용기전은 GABA와 밀접한 관련이 있다. 벤조다이아제핀은 그 자체로 GABA 수용체에 영향을 주지는 않지만 벤조다이아제핀 수용체와 결합하여 GABA의 중추신경 억제성 기능을 강화시켜 항불안효과, 항경련효과, 근이완효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.

벤조다이아제핀의 부작용

진정작용과 수행기능의 저하

진정작용과 수행기능의 저하 벤조다이아제핀으로 유도된 진정작용은 치료적 효과로 생각할 수도 있지만 부작용이 될 수도 있다. 또 벤조다이아제핀을 복용하면 민감한 정신운동검사로 측정시, 수행능력이 저하된다. 따라서 벤조다이아제핀을 복용하고 운전을 하거나 위험한 신체적 활동, 혹은 위험한 기계를 다루는 일은 가급적 피하는 것이 바람직하다.

남용, 의존, 금단증상

벤조다이아제핀 남용에 의한 신체적, 정신적 의존이 있을 수 있다. alprazolam, triazolam과 같은 short-acting 벤조다이아제핀 제제는 long-acting 벤조다이아제핀보다 남용의 가능성이 높으며 일반적인 복용용량보다 높거나 복용기간이 연장될 때 신체적 의존이 나타날 수 있다. 또한 장기간 벤조다이아제핀을 복용하던 중, 갑작스럽게 투여를 중단하면 심각한 신체적, 심리적 금단 증상이 발현될 수 있다. 금단증상으로는 빈맥, 혈압상승, 근경련, 불안, 불면, 공황발작, 기억과 집중력저하, 현실감 상실 등이 나타날 수 있다. 이러한 금단증상들은 투약을 중지하자마자 나타나며, 반감기가 짧은 제제를 복용하는 환자에서 더 잘 나타나는 경향이 있다. 반동불안(rebound anxiety)은 벤조다이아제핀을 중단하였을 때, 치료시작 전보다 더 강렬하게 나타나는 불안증상과 징후를 지칭한다. Triazolam과 같이 반감기가 짧은 약을 갑자기 끊으면 반동불면 증상이 생기기 쉽다. 따라서 일반적으로 벤조다이아제핀을 복용하는 환자가 약물치료를 중단하려면 주당 전체용량의 10% 정도를 감량하는 것이 추천된다. 경우에 따라서는 단기작용 벤조다이아제핀을 장기작용 벤조다이아제핀으로 교체하면서 감량하는 것이 도움이 되기도 한다.

기억장애 및 탈억제 작용

정맥주사로 벤조다이아제핀을 투여하면 전향적 기억상실(anterograde amnesia)을 초래할 수 있으며, midazolam, diazepam, 그리고 lorazepam은 이러한 현상을 임상적으로 이용하여 수술환자에게 혹은 내시경 검사 같은 침습적 검사를 받을 때 이용할 수 있다. 그러나 불면증이나 불안증상을 조절하기 위해 사용하는 경우 이러한 기억력의 장애는 심각한 부작용으로 고려해야 하며 경구투여에 의해서도 나타날 수 있다.

또 어떤 경우에는 진정작용을 일으키는 것이 아니라 행동의 탈억제를 초래하여 공격적인 행동을 유발하는 경우가 있다. 노인환자, 뇌손상 환자, 반사회적 혹은 경계성 인격장애 환자에서 이러한 역설적 반응이 나타날 수 있으므로 주의를 기울여야 한다.

과량복용

벤조다이아제핀을 단독으로 과량복용하는 경우에는 비교적 안전한 편이다. 하지만 여러 가지 진정제를 함께 복용하였을 때, 특히 알코올을 과량으로 함께 복용하는 경우 사망할 수도 있다.

2012년도 본원 Benzodiazepine계 약물 유해사례 분석

Benzodiazepine계 의약품 (기타 의약품)	성 별	유 해 반 응	증상의 중대성	인 과 성
Ativan Inj 4mg/1ml	F/54	안절부절, 기억상실	Not serious	Probable
Ativan Inj 4mg/1ml	M/2	어지러움	Not serious	Possible
Ativan Tab 0.5mg	M/2	발진	Not serious	Possible
Ativan Tab 0.5mg	F/3	백혈구감소증	Not serious	Possible
Ativan Tab 0.5mg	F/4	발진	Not serious	Probable
Ativan Tab 0.5mg	M/1	가려움증, 발진	Serious	Probable
Ativan Tab 0.5mg Phenobarbital Tab 30mg	F/0	발진	Not serious	Possible
Ativan Tab 0.5mg	F/0	백혈구감소증	Not serious	Probable
Ativan Tab 1mg	F/3	간효소수치 상승	Not serious	Possible
Ativan Tab 1mg	F/29	가려움증, 발진, 간효소수치 상승, 호산구증가증	Serious	Possible
Midazolam Inj 5mg/5ml	M/23	눈주위 부종, 얼굴 화끈거림, 눈 충혈, 어지러움	Not serious	Possible
Midazolam Inj 5mg/5ml (Lidocaine Inj 1% 200mg/20ml, Fentanyl Inj 0.1mg/2ml)	M/50	Shock	Serious	Possible
Midazolam Inj 5mg/5ml (Pethidine Inj 50mg/1ml)	F/73	호흡곤란	Serious	Probable
Midazolam Inj 5mg/5ml (Algiron Inj 5mg/1ml)	F/40	발진, 두드러기	Not serious	Probable
Midazolam Inj 5mg/5ml	M/2	Irritability	Not serious	Probable
Midazolam Inj 5mg/5ml	F/2	수면장애	Not serious	Possible
Midazolam Inj 5mg/5ml	M/3	Sedation 되지않고 웃는 증상	Not serious	Probable
Midazolam Inj 5mg/5ml	F/1	두드러기	Not serious	Possible
Midazolam Inj 5mg/5ml (Pethidine Inj 25mg/0.5ml, Pofol Inj 120mg/12ml)	M/55	호흡곤란, apnea, hypoxia	Not serious	Probable
Midazolam Inj 5mg/5ml	M/1	행동이상	Not serious	Probable
Rivotril Tab 0.5mg (Venexor XR Cap 37.5mg)	F/68	발진, 오심	Not serious	Probable
Rivotril Tab 0.5mg (Opalmon Tab)	F/38	어지러움, 구토	Not serious	Probable
Rivotril Tab 0.5mg	F/22	Diplopia	Not serious	Possible
Rivotril Tab 0.5mg	M/5	자해행동	Not serious	Possible
Rivotril Tab 0.5mg (Paramacet Semi Tab, Etravil Tab 10mg)	F/26	월경불규칙	Not serious	Possible
Rize Tab 5mg	F/49	어지러움	Not serious	Probable
Xanax Tab 0.25mg	F/72	졸림, 의식저하(실신)	Not serious	Possible
Xanax Tab 0.25mg	F/67	가려움증, 발진	Not serious	Possible
Xanax Tab 0.25mg	M/55	구토	Not serious	Possible
Xanax Tab 0.25mg	F/43	오심, 구토, 어지러움	Not serious	Possible
Xanax Tab 0.25mg (Gabapentin Cap 100mg, Seroxat Tab 20mg)	F/41	오심, 어지러움	Not serious	Probable
Xanax Tab 0.25mg	M/69	행동이상, 섬망	Not serious	Possible
Xanax Tab 0.25mg	M/56	우울/불안, 행동이상, 섬망	Not serious	Possible
Sentil Tab 5mg	M/3	손발떨림/ 저림	Not serious	Possible
Sentil Tab 5mg	F/1	발진	Not serious	Possible
Sentil Tab 5mg	M/0	발진	Not serious	Possible
Phenobarbital Tab 30mg (Triaxone Inj 0.5g)	F/0	백혈구감소증	Not serious	Probable
Depas Tab 0.5mg	M/77	졸림, 섬망	Not serious	Possible
Depas Tab 0.5mg	F/70	땀이 많이 남	Not serious	Possible

지역약물감시센터 확충, 현 22개 센터에서 30개 센터로

한국의약품안전관리원 최연정 연구원

지역약물감시센터(약칭 지역센터)는 해당 지역 내에서 발생한 유해사례를 수집·검토하여 약물 인과관계규명, 중대한 유해사례 등을 의약품안전원에 보고하는 업무를 수행하고 있다. 또한, 약물 부작용 상담을 제공하며 의약품 부작용 보고 활성화를 위한 교육 및 홍보 활동과 식약청 지정 의약품에 대한 집중모니터링 활동도 수행하고 있다.

지역센터는 '06년 식약청 지정 시범사업으로 3개 대학병원을 시작으로 '07년 6개, '08년 9개, '09년 15개, '11~12년 20개가 운영되었고 현재 '13년 22개 센터가 운영 중에 있다. 향후 30개 센터 확보를 계획하고 있다. 지역센터가 확충됨에 따라 국내 의약품 유해사례 보고건수도 '06년 6,192건, '07년 14,310건, '08년 12,395건, '09년 26,774건, '10년 64,143건, '11년 74,657건으로 증가하는 추세로 나타나, 국내 의약품유해사례 보고건수 증가에 지역센터가 상당히 기여 했음을 짐작할 수 있다.

'13년부터 지역센터 사업관리를 본격적으로 수행하게 된 의약품안전원은 보다 체계적이고 표준화된 사업운영을 위해 운영지침 배포, 실무자 대상교육 등 적극적으로 지역센터 관리를 하고 있다. 이에 따라, 지역센터의 부작용 보고가 더욱 활성화 되어 양질의 의약품안전정보가 생성될 수 있을 것으로 기대한다.

- KIDS, 29/JAN/2013-



1월 우수 보고자

2012년 12월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **감염내과 최영화 교수, 소아청소년과 김은정 전공의, 내과 현선아 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2013. 2. 28

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, 김민정, 이진아

* 본 소식지는 2013년도 식품의약품안전청의 지원으로 발행되었습니다.