

| 특집 |

Drug induced hepatic disorders

...국내 의약품 안전성 정보...

● '톨페리손' 함유 제제

식품의약품안전처에서는 2013년 3월 29일 자로 근육이완제 '톨페리손' 함유 주사제에 대하여 판매중지 및 회수폐기 안전조치를 취하는 한편, 경구제에 대해서도 적응증을 '성인의 뇌졸중 후 강직 증상 치료'로 제한하도록 허가사항을 변경지시하였다. 이는 유럽의약품청(EMA)에서 '톨페리손' 함유 제제에서 과민반응 위험이 시판 후 보고되었고 일부 적응증에서 효능이 불충분한 것으로 우려되어 '톨페리손' 함유 주사제를 더 이상 사용하지 않도록 하고 경구제에 대해서도 '성인의 뇌졸중 후 경직' 적응증에 제한하여 사용하도록 의료진 및 환자에게 권고함에 따른 것이다. 이에 의약전문가는 '톨페리손' 함유 주사제를 더 이상 처방하지 않아야 하며, 경구제에 대해서도 적응증이 '성인의 뇌졸중 후 강직 증상 치료'로 제한되었음을 주지하는 한편 '톨페리손' 함유 제제 치료 중 과민반응이 발생할 가능성이 있음을 환자에게 알리고 과민반응이 발생하는 경우 치료를 즉시 중단할 것을 당부하였다.

- MFDS, 29/MAR/2013 -

● '살카토닌' 함유 제제

식품의약품안전처에서는 2013년 3월 29일 자로 '살카토닌(Salcatonin)' 함유 제제에 대하여 '폐경 후의 골다공증' 적응증을 삭제하고 다른 적응증에는 최소용량으로 단기간 사용토록 하는 등 허가사항변경을 지시하였다. 이는 유럽의약품청(EMA)에서 이 제제를 장기간 사용하는 경우 '폐경 후의 골다공증' 적응증에 대한 치료 효과가 위해성을 상회하지 못한다고 판단, 해당 적응증을 삭제하고 다른 적응증에는 최소용량으로 단기간 사용토록 권고함에 따른 것으로, 식품의약품안전처에서는 전문가 학회 의견 및 중앙약사심의위원회 자문사항 등을 종합적으로 검토하여, 국내 허가품목인 한국노바티스제약(주) '마아갈식나살스프레이200' 등 11개사, 14개 품목에 대하여 '폐경 후 골다공증' 적응증은 삭제하고, 파제트병 등 다른 적응증에는 최소용량으로 단기간 사용토록 관련 주의사항을 추가하는 등 품목허가사항변경을 지시하는 안전조치를 실시하였다. 이에 의약전문가는 '폐경 후 골다공증' 치료에 이 제제를 더 이상 사용하지 않아야 하며, 현재 이 제제를 사용하여 폐경 후 골다공증을 치료하는 환자들에게 이 정보사항을 알리고 적절한 다른 치료법으로 대체하여야 한다. 또한, 이 제제를 사용하여 폐경 후 골다공증 이외의 적응증을 치료하는 경우에는 허가사항의 범위 내에서 최소용량으로 단기간 사용할 것을 당부하였다.

- MFDS, 29/MAR/2013 -

...해외 의약품 안전성 정보...

● 'Azithromycin' 심박동 이상 위험성

FDA는 Azithromycin이 심장의 전기적 운동에 비정상적인 변화를 일으켜 잠재적으로 치명적인 불규칙한 심장 박동이 발생할 수 있음을 경고하였다. QT 간격 연장이나, 낮은 칼륨 또는 마그네슘 수치, 느린 심박수 또는 비정상적인 심박을 치료하기 위한 약제의 복용이 이러한 심박동 이상을 일으킬 수 있는 위험인자이다.

지난 2012년 5월 Azithromycin를 복용한 환자와 amoxicillin, ciprofloxacin 또는 levofloxacin을 복용하거나 항생제를 복용하지 않은 환자를 대상으로 심혈관계 질환으로 사망할 위험성을 비교하는 연구결과가 New England Journal of Medicine지에 실렸다. 연구 결과 Azithromycin를 복용한 환자의 경우 amoxicillin, ciprofloxacin 또는 항생제를 복용하지 않은 군보다 치명적인 심박동의 위험성이 더 높은 것으로 나타났다. 단, levofloxacin의 경우에는 azithromycin과 비슷한 위험성을 보였다.

Azithromycin 허가사항 중 경고 항에 QT 간격 연장과 드물게 torsades de pointes의 위험에 대한 정보가 추가되었고, 이에 의약전문가는 심혈관계 위험성을 가진 환자에 처방 시 치명적인 심박동 위험을 고려해야 한다. 또한 대체할 다른 Macrolide 약제 및 fluoroquinolone 또한 잠재적인 QT 연장 또는 다른 심각한 유해 반응의 위험을 갖고있기 때문에 항생제 처방에 주의를 요한다.

- FDA, 12/MAR/2013 -

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- Drug induced hepatic disorders 2~3면
- 지역의약품안전센터 현장방문 실시 4면



한국의약품안전관리원
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR

1 + 1 은 귀요미 ♡♡♡

1 + 1 은 귀요미
Meropenem + Divalproex = 약효감소

명약 Meropenem
추락하는 것에는
날개가 없다....

누가 말았어??
피해자: Valproic acid 농도

1 + 1 은 귀요미
Ketoconazole + Atorvastatin = 부작용증가

약할 못들어기 Atorvastatin
배탈이 걸려요!
중요! Ketoconazole

1 + 1 은 귀요미 아닙니다
의료진에게 1 + 1 은 "고노!" 입니다

귀요미김(아주대병원)

※ADR : Adverse Drug Reaction

Drug induced hepatic disorders

단국대학교병원 소화기내과 김석배

서론

과거에 비해 인간의 수명이 연장되고 만성질환들이 증가하면서 약제를 복용하는 횟수, 양, 종류도 과거에 비해 많아졌다. 대부분의 환자들이 처음에는 한 가지 약제로 시작했다가도 기존 질환이 악화되고 다른 질환들도 동반되면서 여러 약제를 복용하는 경우가 많아져 이로 인한 간염도 증가하고 있는 실정이다. 이번 월호에서는 우리나라의 약물로 인한 간손상(이하 독성간염)의 현황에 대해서 알아보려고 한다.

본론

독성간염의 연구에 있어서 가장 어려운 점은 진단에 있다. 독성간염을 진단하는 확진방법이 없기 때문에 다른 원인을 배제하고 확실적인 원인평가를 함으로써 판정이 이루어진다. 따라서 어느 한 약제를 독성간염의 원인약제로 진단하기 위해서 혈액이나 조직검사로 그 약제를 검출하는 것이 아니라 복용한 기간, 횟수, 양, 함께 복용한 다른 약제, 다른 원인이 될 만한 질환들을 동시에 고려해서 진단이 이루어진다. 다음은 우리가 주로 사용하는 대표적인 약제들을 중심으로 독성간염에 대해 알아보려고 한다.

1. 항생제

1) 페니실린계

대부분의 약물이 신장으로 배설되지만 일부 담즙으로 배설되는 semisynthetic penicillin의 경우 담즙정체가 발생할 수 있어서 주의가 필요하다. Flucloxacillin은 1-10/10,000빈도로 담즙정체성 간손상을 일으킬 수 있다. Augmentin은 150례 이상의 담즙정체가 보고되고 있다. 대부분 6주 이내에 발생하나 중단 후에도 발생할 수 있다.

2) Sulfonamide계

담즙정체성, 육아종성 간염의 형태로 발생할 수 있으며 특히 HIV 감염자에게 잘 발생한다. 대부분 약제 투여 후 2주 이내에 발생한다.

3) Metronidazole

심한 간기능 저하 시 peripheral neuropathy를 일으킬 수 있어서 50% 감량해서 투여해야 한다.

4) Ketoconazole

간질환 환자에서 농도가 상승할 수 있고 nifedipine, erythromycin, antihistamine등과 상호작용을 일으킬 수 있어서 주의를 요한다.

2. 심혈관계 약제

1) ACE inhibitor

간손상의 빈도는 낮으나 주로 담즙정체성 장애를 일으키며 captopril의 경우 발진, 열과 같은 과민반응 증상도 동반할 수 있다.

2) 이뇨제

Chlorthiazide, hydrochlorthiazide의 경우 주로 담즙정체를 일으키며 spironolactone은 드물게 간세포성 손상이 보고되고 있다.

3) ARB(angiotensin receptor blocker)

Irbesartan은 담즙정체성, candesartan은 간세포성 손상을 주로 일으킨다.

4) Methyldopa

산부인과에서 주로 사용하는 혈압강하제로 사용 환자의 10-30%에서 간수치가 상승할 수 있다. 0.1%에서 급성간염의 형태를 보일수도 있고 황달이 발생한 경우는 치사율이 10%를 넘는다.

5) Hydralazine

급성간염, SLE, 육아종성 간염, 담즙정체성 간염 등을 일으킬 수 있어서 모니터링이 필요하다.

6) Amiodarone

투여 받은 환자의 25%에서 간수치가 상승할 수 있고 0.6%에서는 임상적으로 의미 있는 간질환이 발생할 수 있어서 모니터링이 필요한 약제다. 지방간염의 형태를 띠고 그 중 15-50% 정도에서는 간경변도 발생할 수 있다는 보고도 있어서 주의를 요하는 약제이다. 특히 1년 이상 사용하면서 피로감, 오심, 구토 등을 호소하는 경우 간질환에 대한 검사가 필요하다.

7) 지질강하제

Lovastatin, atorvastatin, simvastatin의 경우 약 1-3%의 빈도로 독성간염을 일으킬 수 있는데 주로 담즙정체성의 형태로 온다.

3. 내분비계 약제

1) 경구 혈당강하제

Rosiglitazone, pioglitazone의 경우 사용 전 AST/ALT가 2.5 이하일 때 투여가 가능하고 사용 후 2달마다 검사해 3배 이상 상승하면 약제를 중단해야 한다. Troglitazone의 경우 치명적인 간장애 발생으로 승인 취소되었다.

2) 경구용 피임약

독성간염을 일으키지는 않지만 간선종의 발생률이 증가하고 8년 이상 장기 복용 시 간세포암의 위험도가 7배이상 증가해서 장기간 복용하는 환자에 대한 주의가 필요하다.

3) Tamoxifen

장기간 사용 시 비알코올성 지방간염으로 인해 간수치가 상승할 수 있다.

4. 항결핵제

1) Isoniazid

첫 3개월에 10-20%에서 3배 이하의 간수치가 상승할 수 있으나 대부분 저절로 호전된다. 1%이하에서는 황달도 발생할 수 있다.

2) Rifampicin

CYP450을 활성화 시켜서 isoniazid 간독성을 증가시키며 단독으로 간세포 손상을 일으킬 수 있다.

3) Pyrazinamide

Isoniazid, rifampicin과 병용시 간손상 빈도가 증가하므로 투약 전, 이후 2•4•6주 간기능 검사가 필요하다.

결 론

인간의 수명이 증가하고 복용하는 약이 늘어나면서 독성간염에 대한 세심한 주의가 필요하다. 뛰어난 약효에도 불구하고 치명적인 부작용으로 시장에서 퇴출된 약제들을 보면 시판 후 우리가 처방하는 약제들이 예측하지 못한 부작용을 일으킬 수 있다는 사실들을 항상 염두에 두고 환자들을 관찰하는 것이 필요하다.

지역의약품안전센터 현장방문 실시

한국의약품안전관리원 김민선 연구원

한국의약품안전관리원(이하 의약품안전원)은 지난 2월 26일부터 지역의약품안전센터(이하 지역센터) 현장을 방문하고 있다.

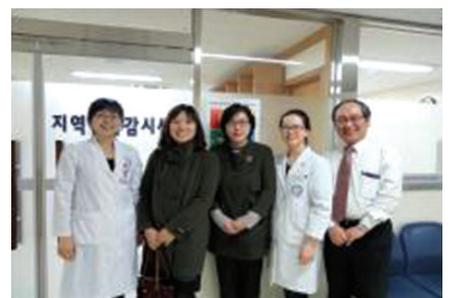
신규센터인 국립중앙의료원을 시작으로 현재까지 경북대병원, 아주대병원, 한림대춘천성심병원, 충북대병원, 동국대병원, 인하대병원, 단국대병원, 평촌한림성심병원, 계명대병원 등 10개 지역센터를 방문하였다.

이번 현장방문은 2013년부터 의약품안전원이 본격적으로 지역센터 운영관리를 하게 됨에 따라, 각 지역센터 실무진의 실무환경을 직접 보고 현장의 소리를 들어 운영관리에 반영하자는 취지로 진행되었다.

의약품안전원은 이번 방문을 통하여 병원내 의약품유해사례보고시스템과 의약품유해사례보고시스템(KEARS) 이 어떻게 연계되는지 점검하고 상담·교육 및 홍보활동 현황을 파악하였다. 또한 지역센터 현장의 고충과 애로사항을 수렴하여 지역센터 운영지원에 반영할 계획이다.

의약품안전원은 앞으로 나머지 12개 지역센터를 모두 방문한다. 올해 처음 지정되어 아직 지역센터 업무에 익숙하지 않은 신규센터부터 이미 수년간의 경험을 바탕으로 모범적으로 지역센터를 운영하고 있는 기존센터까지, 의약품안전원의 현장방문을 통해서 서로의 업무를 잘 이해하고 협력하는 관계로 발전되어가기를 기대해본다.

- KIDS, 28/MAR/2013 -



4월 우수 보고자

2013년 4월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자중 **응급의학과 송재우 전공의, 응급의학과 김준영 전공의, 내과 조현도 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **동수원병원의 이경희 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2013. 4. 30

E-mail adr@ajou.ac.kr

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

발행인 | 박해심

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

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

편집인 | 이영희, 견진욱, 전하진, 김민정, 이진아

* 본 소식지는 2013년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.